

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivtherapie  
Direktor: Prof. Dr. med. Hinnerk Wulf

des Fachbereichs  
Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,  
Standort Marburg

**Mortalitätsrate diabetischer und nicht diabetischer  
Intensivstationspatienten  
– Analyse relevanter Risikofaktoren mit Hilfe eines  
Cox-Regressionsmodells**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung  
des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Nikola Maria Christina Bauer  
aus Hanau  
Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 24.11.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. med. L. Eberhart

Korreferent: Herr Prof. Dr. R. Göke

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der

Philipps-Universität Marburg

<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer

Creative Commons Namensnennung

Keine kommerzielle Nutzung

Weitergabe unter gleichen Bedingungen

3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

*Für meine Großeltern*

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	VIII
1. Einleitung.....	1
1.1 Diabetes mellitus .....	1
1.1.1 Prävalenz .....	1
1.1.2 Hyperglykämie bei intensivpflichtigen Diabetikern.....	2
1.1.3 Protektive Mechanismen bei Diabetikern .....	3
1.1.4 Endotheliale Dysfunktion .....	4
1.1.5 Prädisponierende Mechanismen bei Diabetikern .....	4
1.1.6 Mikrovaskuläre Komplikationen.....	5
1.1.7 Makrovaskuläre Komplikationen.....	6
1.1.8 Präventionsmaßnahmen .....	8
1.1.9 Entstehung arteriosklerotischer Komplikationen.....	9
1.1.10 Diabetische nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) .....	12
1.1.11 Krebserkrankungen .....	15
1.1.12 Perioperative Risiken diabetischer Patienten.....	16
1.1.13 Hypoglykämien bei diabetischen Patienten .....	18
1.1.14 Schwankungen der Glukosespiegel .....	18
1.2 Hämoglobin .....	19
1.2.1 Funktionen des Hämoglobins .....	19
1.2.2 Glykiertes Hämoglobin .....	20
1.2.3 HbA1c .....	22
1.3 Stress-Hyperglykämie .....	33
1.3.1 Ein Marker für schlechtere Genesungsbedingungen in verschiedenen Patientengruppen .....	33
1.3.2 Definition, Pathophysiologie und klinische Relevanz .....	33
1.3.3 Stresshyperglykämie bei Intensivstationspatienten.....	38
1.3.4 Stress-Hyperglykämie bei kardialer Ischämie.....	40
1.3.5 Stress-Hyperglykämie bei zerebraler Ischämie.....	42
1.3.6 Stress-Hyperglykämie im perioperativen Bereich .....	43
1.4 Therapieregimen der Stress-Hyperglykämie .....	44
1.4.1 Vorteile einer intensiven Insulintherapie .....	44
1.4.2 Effekte einer Insulintherapie .....	46
1.4.3 Nachteile der intensiven Insulintherapie .....	50
1.4.4 Mögliche Ursachen für gegensätzliche Studienergebnisse .....	51
1.4.5 Aktuelle Empfehlungen .....	52
1.4.6 Mögliche Maßnahmen zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle.....	54
1.5 Zielsetzung und Fragestellung .....	54

2.	Material und Methoden .....	57
2.1	Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	57
2.2	Prozess der Datenerhebung .....	57
2.3	Dokumentation und Datenverarbeitung.....	58
2.4	Datenbasis der Studie.....	59
2.5	Ermittlung und Funktion des Morbiditätsscores .....	60
2.6	Ermittlung des HbA1c-Wertes.....	62
2.7	Statistische Analyse .....	64
2.8	Deskriptive Statistik.....	64
2.9	Inferenzstatistik.....	64
2.9.1	Mittelwertstatistik (T-Test).....	64
2.9.2	Überlebenszeitanalyse .....	65
3.	Ergebnisse .....	73
3.1	Deskriptive Statistik.....	73
3.1.1	Patientenkollektiv.....	73
3.2	Inferenzstatistik.....	78
3.2.1	Mittelwertvergleich (T-Test).....	78
3.2.2	Kaplan-Meier-Verfahren.....	85
3.2.3	Multivariate Cox-Regressionsanalyse.....	96
4.	Diskussion.....	124
4.1	Häufigkeitsanalysen & Mittelwertvergleiche .....	124
4.2	Möglicher Einfluss des HbA1c-Wertes auf die Mortalitätsrate .....	125
4.3	Möglicher Einfluss anderer Variablen auf die Mortalitätsrate .....	126
4.4	Nachgewiesener Einfluss anderer Variablen auf die Mortalitätsrate .....	127
4.4.1	Kategoriale Variable .....	127
4.4.2	Koronare Herzkrankheit und Apoplex .....	130
4.4.3	Niereninsuffizienz .....	132
4.4.4	Patientenalter.....	138
4.4.5	Aktive Krebserkrankung .....	141
4.4.6	Leberversagen .....	143
4.4.7	Dauer der Beatmungspflichtigkeit.....	144
4.4.8	Vorbestehende Insulinpflichtigkeit .....	146
4.4.9	Raucherstatus.....	147
4.4.10	Sepsis.....	149
4.4.11	Glukoseparameter.....	151
4.5	Variablen ohne Einfluss auf die Mortalitätsrate.....	161
4.5.1	Glykämische Variabilität .....	161
4.5.2	Durchschnittlich verabreichte Anzahl an Insulineinheiten pro Tag.....	162

4.5.3	Dyslipidämie .....	164
4.5.4	Body-Mass-Index und Adipositas .....	165
4.5.5	Arterielle Hypertonie .....	166
4.6	Stärken und Schwächen der Dissertation .....	167
4.6.1	Größe und Zusammensetzung des Patientenkollektivs .....	167
4.6.2	Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs .....	167
4.6.3	Datenerhebung .....	168
4.6.4	Dynamik der Glukosespiegel .....	169
4.6.5	HbA1c-Wert Messung .....	170
4.6.6	Cox-Regressionsanalyse .....	170
5.	Zusammenfassung .....	174
6.	Summary .....	176
7.	Literaturverzeichnis .....	178
8.	Anhang .....	201
8.1	Verzeichnis der akademischen Lehrer .....	201
8.2	Danksagung .....	202
8.3	Ehrenwörtliche Erklärung .....	203

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AGE	Advanced glycation end products
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
BMI	Body-Mass-Index
DAG	Diacylglycerine
CII	Continuous insulin infusion
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
E-Selectin	ELAM-1= Endothelial-leukocyte adhesion molecule 1
GABA	Gamma-Aminobutyric acid
GH	Growth hormone
GLUT	Glukosetransporter
GSA	Glykiertes Serumalbumin
GSP	Glykierte Serumproteine
HDL	High density lipoprotein cholesterol
HPLC	High performance liquid chromatography
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule 1
IGF-1	Insulin-like-growth-factor-1
LDL	Low density lipoprotein cholesterol
MIF	Migrations-inhibierender Faktor
MUHC	Mc Gill University Health Center
NAD(P)H Oxidase	Nicotinamidadenindinucleotid(phosphate)-Oxidase
NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NASH	Non-alcoholic Steatohepatitis
NF- $\kappa$ B	Nuclear Factor kappaB
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NO-Synthase	Nitric oxide synthases, Stickstoffmonoxid-Synthase
PEDF	Pigment epithelium-derived growth factor
PKC- $\beta$ 2	Proteinkinase C $\beta$ 2-Isoform
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
RAGE	Receptors for advanced glycation end products
ROS	Reactive oxygen species
TGF- $\beta$	Transforming growth factor- $\beta$



TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor $\alpha$
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule 1
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VLDL	Very low density lipoprotein cholesterol

## **1. Einleitung**

### **1.1 Diabetes mellitus**

#### **1.1.1 Prävalenz**

Die globale Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II beträgt derzeit 8,3 % und zeigt weiterhin eine steigende Tendenz (315). Cowie et al berichteten im Jahr 2009, dass 12,9 % der Bevölkerung der Vereinigten Staaten im Alter von  $\geq 20$  Jahren eine diabetische Stoffwechsellage aufwiesen, allerdings in 40 % dieser Fälle ohne das Vorliegen einer Diagnose. Weitere 29,5 % dieser Bevölkerungsgruppe präsentieren prädiabetische Stoffwechselsituationen, wie pathologisch erhöhte Nüchtern glukosekonzentrationen oder eine gestörte Glukosetoleranz (54). Insgesamt wiesen also 42,4 % der nicht-hospitalisierten  $\geq 20$ -jährigen Einwohner der Vereinigten Staaten im Jahr 2009 dysglykämische Zustände auf, wobei Experten von einer noch höheren Zahl bei hospitalisierten Patienten ausgehen.

Schätzungsweise 25 % aller Erkrankungsfälle von Diabetes mellitus in den Vereinigten Staaten sind nicht diagnostiziert (7), (162). Saudek et al berichteten von einer durchschnittlichen Differenz von sieben Jahren zwischen Erkrankungsbeginn und Diagnosestellung (246). Dies erklärt, warum viele hospitalisierte Patienten mit scheinbarer Stress-Hyperglykämie einen Diabetes oder Prädiabetes aufweisen (292), (119), (110), (300). In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass bei 60 % der hospitalisierten Patienten mit Hyperglykämie bei der Krankenhausaufnahme innerhalb eines Jahres die Diagnose eines Diabetes mellitus gestellt werden konnte und dass ein HbA1c-Wert von  $>6\%$  zuverlässig diese Entstehung vorhersagen konnte (111). Einer anderen Studie gelang die Demonstration, dass nahezu 20 % aller hospitalisierten erwachsenen Patienten einen unbemerkten Diabetes mellitus aufwiesen, welcher durch einen erhöhten HbA1c-Wert bei der Krankenhausaufnahme demaskiert werden konnte. Im Rahmen dieser Studie wurde ein Diabetes mellitus schon ab einem HbA1c-Wert von  $\geq 6,2\%$  diagnostiziert (305).

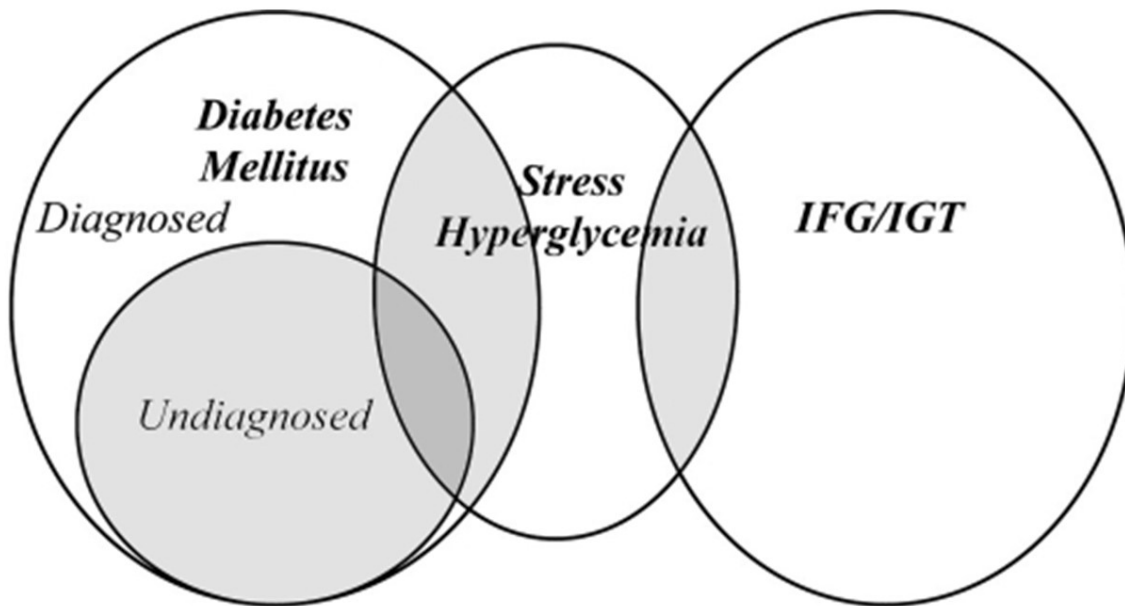


Abbildung 1. Ursachen und Zusammenhänge der Hyperglykämien im Krankenhaus  
Modifiziert nach (255)

### 1.1.2 Hyperglykämie bei intensivpflichtigen Diabetikern

Bis zu 25 % der Intensivstationspatienten weisen einen vordiagnostizierten Diabetes mellitus auf. Die häufigsten Ursachen für eine Intensivpflichtigkeit von Diabetikern sind Komplikationen und Komorbiditäten, die im Rahmen dieser Grunderkrankungen auftreten (53). Im Gegensatz zu intensivpflichtigen Nicht-Diabetikern zeigen Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus keine klare Assoziation zwischen einer Hyperglykämie während dem Aufenthalt auf der Intensivstation und der Mortalitätsrate. Insgesamt wurde, verglichen mit dem nicht-diabetischen Patientenkollektiv, eine deutlich niedrigere Mortalitätsrate bei allen Ausprägungen der Hyperglykämie bei Diabetikern auf der Intensivstation nachgewiesen (76).

Bei dem Vergleich der Plasmaglukosekonzentration der verstorbenen intensivpflichtigen Nicht-Diabetikern mit denen der verstorbenen Diabetiker, ließ sich demonstrieren, dass bei den diabetischen Patienten zuvor längere Episoden mit Blutzuckerspiegeln von >200 mg/dl nachweisbar waren, während diese bei den verstorbenen Nicht-Diabetikern mit >144 mg/dl wesentlich milder ausfielen (234).

In einer weiteren Studie wurde daraufhin untersucht, ob der Schweregrad einer chronischen Hyperglykämie die Assoziation zwischen einer akuten Hyperglykämie und der Mortalitätsrate bei intensivpflichtigen Diabetikern signifikant beeinflusst. Ein solcher Zusammenhang konnte nachgewiesen werden. So zeigte sich in der Subgruppe von Patienten mit hohem HbA1c-Wert ( $>7\%$ ), dass eine stark ausgeprägte über die Zeit gemittelte akute Hyperglykämie während des Aufenthaltes auf Intensivstation ( $>10\text{mmol/l}$ ) mit einer geringeren „in-hospital“ Mortalität assoziiert war als in der Subgruppe mit niedrigem HbA1c-Wert. Dieses Erkenntnis legt die Vermutung nahe, dass für nicht-diabetische und diabetische Patienten eventuell unterschiedliche Ziel-Glukosespiegel existieren und bei Diabetikern kurze hyperglykämische Phasen wesentlich besser toleriert werden als beim nicht-diabetischen Patientenkollektiv (78).

Andere Studien untersuchten die Auswirkung der akuten und chronischen Hyperglykämie auf die Krankenhaus-Mortalität bei diabetischen Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Dabei konnte gezeigt werden, dass akut erhöhte Glukosekonzentrationen bei der Krankenhausaufnahme als unabhängige Prädiktoren der Krankenhaus-Mortalität bei diesem Patientenkollektiv zu werten sind. Der HbA1c-Wert korrelierte zwar stark mit den gemessenen Plasmaglukosespiegeln, zeigte allerdings keine unabhängige signifikante Assoziation zur Mortalitätsrate (115). Cao et al gelang im Jahr 2005 der Nachweis einer Assoziation zwischen dem HbA1c-Wert und der Inzidenz von kardiovaskulären Langzeitkomplikationen bei diesem Patientenkollektiv (35).

### **1.1.3 Protektive Mechanismen bei Diabetikern**

Es existieren einige Hinweise darauf, dass eine chronische Hyperglykämie zu einer zellulären Konditionierung beiträgt, die gegenüber den Schäden, die im Rahmen einer akuten Hyperglykämie bei schwerer Erkrankung entstehen können, eine protektive Wirkung zeigt. Ein Mechanismus der damit in Zusammenhang stehen könnte, ist die deutliche Herunterregulierung der Glukosetransporter GLUT-1 und GLUT-3 unter dem Einfluss einer chronischen Hyperglykämie. Während einer Intensivpflichtigkeit bedingen bestimmte Faktoren eine Hochregulierung von GLUT-1 und GLUT-3, sodass es zu einer gesteigerten insulinunabhängigen zellulären Aufnahme von Glukose mit toxischer Wirkung kommen kann. Es konnte bisher nicht ausreichend geklärt werden, ob die

Herunterregulation der Glukosetransporter für den Überlebensvorteil der diabetischen gegenüber der nicht-diabetischen Intensivstationspatienten verantwortlich gemacht werden kann (293), (71).

#### **1.1.4 Endotheliale Dysfunktion**

Im Rahmen von Studien konnte nachgewiesen werden, dass die eben beschriebene Herunterregulierung der GLUT-1-Transporter in den Endothelzellen der Gefäße bei Diabetikern durch oxidativen Stress verhindert wird. Cohen et al demonstrierten, dass Oxidanzien signifikant die Expression und den Einbau von GLUT-1 Transportern und damit den Glukosetransport in die Endothelzellen erhöhen, was den oxidativen Stress verstärkt. Dies trägt sowohl direkt als auch indirekt über eine weitere Schädigung von Autoregulationsmechanismen zur Entstehung einer endothelialen Dysfunktion bei (52).

Diese Schädigung der Endothelzellen spielt auch bei der Entstehung eines Ischämie-induzierten akuten Nierenversagens bei Diabetikern eine wichtige Rolle und macht es nachvollziehbar dass ein Diabetes mellitus nachgewiesenermaßen einen Risikofaktor für das Auftreten eines akuten Nierenversagens darstellt (181).

#### **1.1.5 Prädisponierende Mechanismen bei Diabetikern**

Ein Diabetes mellitus gilt als sechst häufigste Todesursache in den Vereinigten Staaten und beeinflusst darüber hinaus auch signifikant die Entstehung von vaskulären Erkrankungen mit tödlichem Verlauf (7). Die direkten und die indirekten Effekte der Hyperglykämie auf die menschlichen Gefäße sind die Hauptursachen für die Beeinträchtigung der Mortalitäts- und Morbiditätsrate von Patienten mit Diabetes mellitus Typ I und II. Grundsätzlich unterscheidet man dabei makrovaskuläre Komplikationen (koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall) und mikrovaskuläre Komplikationen (diabetische Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) (90). Darüber hinaus weisen diabetische Patienten oft Beeinträchtigungen des Immunsystems, Veränderungen des Leberstoffwechsels sowie ein erhöhtes Krebsrisiko auf.

### 1.1.6 Mikrovaskuläre Komplikationen

Das Risiko für mikrovaskulären Erkrankungen korreliert deutlich mit der Schwere und der Dauer der Hyperglykämie und somit auch mit der Höhe des HbA1c-Wertes. Auch treten sie wesentlich früher auf als makrovaskuläre Erkrankungen. Beispielsweise sind Zeichen einer diabetischen Retinopathie nicht selten schon sieben Jahre vor Diagnosestellung eines Typ II Diabetes nachweisbar (89). Etwa 7 % der Typ II Diabetiker weisen bereits zum Zeitpunkt der Diagnose eine Mikroalbuminurie auf und auch Zeichen einer peripheren Neuropathie können schon vorliegen (113), (161).

Einigen biochemischen Prozessen, die gehäuft bei Diabetes mellitus anzutreffen sind, stehen in Verdacht Einfluss auf den zellulären Metabolismus, die Signalübertragung und die Konzentration der Wachstumshormone zu nehmen, welche in mikrovaskulären Schäden resultieren können (90). Dazu zählt unter anderem die Akkumulation von Polyolen, die sich durch eine Aktivierung der Aldosereduktase durch erhöhte Glukosekonzentrationen erklärt. Diese Akkumulation ist mit einer Verdickung der Basalmembran, einem Perizytenverlust und einer Mikroaneurysmataformation assoziiert. Eine erhöhte intrazelluläre Akkumulation von Sorbitol steht außerdem in Verdacht osmotische Schäden bei Endothelzellen zu verursachen (99).

Die Bildung von „advanced glycation end products (AGEs)“ stellt einen weiteren potentiell gefäßschädigenden Mechanismus dar. Diese entstehen im Rahmen der Maillard-Reaktion (nichtenzymatische Bräunungsreaktion) durch nichtenzymatische Glykierung von Proteinen bzw. Lipiden bei Hyperglykämie. Die AGEs akkumulieren in den Gefäßwänden und fördern die Bildung von Mikroaneurysmata und Perizytenverlust. Durch die Bindung der AGEs an ihren Rezeptor (RAGE) findet eine Aktivierung von Monozyten und Endothelzellen statt. Aktivierte Endothelzellen produzieren daraufhin Zytokine und exprimieren Adhäsionsmoleküle sowie „tissue factor“ (302). Ein erhöhter oxidativer Stress sowie die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies sind ebenfalls gängige Phänomene bei Diabetes mellitus, welche in vaskulären Schäden resultieren können. Es existieren einige Hinweise darauf, dass eine Aktivierung der Proteinkinase C über eine erhöhte Expression von Matrixproteinen (Kollagen und Fibronektin) sowie vasoaktiven Mediatoren (Endothelin) eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer mikrovaskulären Dysfunktion bei Diabetikern spielen. Einigen Studien zur Folge ist v.a.

die PKC- $\beta$ 2-Isoform mit den Hyperglykämie-induzierten Komplikationen assoziiert und spielt bei der Entstehung von retinalen Neovaskularisationen im Rahmen einer zellulären Signalübertragung über VEGFs eine wichtige Rolle (314). Hormone, die die Progression und Entstehung mikrovaskulärer Erkrankungen begünstigen, sind unter anderem „vascular endothelial growth factor“ (VEFG), „growth hormone“ (GH), „insulin-like-growth-factor-I“ (IGF-I), „transforming growth factor- $\beta$ “ (TGF- $\beta$ ) und „pigment epithelium-derived growth factor“ (PEDF) (89).

### **1.1.7 Makrovaskuläre Komplikationen**

Ein HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  % zählt zu den sechs Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer vorzeitigen Arteriosklerose (125). 80 % aller Todesfälle im Rahmen eines Typ II Diabetes werden arteriosklerotischen Komplikationen zugeschrieben. 75 % dieser Todesfälle sind auf kardiovaskuläre Ereignisse zurückzuführen, die restlichen 25 % finden ihre Ursache in zerebrovaskulären oder peripheren vaskulären Komplikationen (34).

#### **1.1.7.1 Akutes Koronarsyndrom und Myokardinfarkt**

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigsten Todesursachen bei Typ I sowie auch bei Typ II Diabetikern (90). Die metabolischen Abnormalitäten und beeinträchtigten Immunreaktionen, die sich im Rahmen eines Diabetes mellitus zeigen, induzieren eine vaskuläre Dysfunktion, die die Entwicklung einer Atherosklerose begünstigt (20), (93).

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus erhöht signifikant das Schlaganfall-, Myokardinfarkt- und das Mortalitätsrisiko sowie die Rate an Amputationen (252), (5). Darüber hinaus konnte nachgewiesen werden, dass die Ergebnisse nach Revaskularisationsmaßnahmen bei Diabetikern insgesamt deutlich schlechter ausfallen als bei Nicht-Diabetikern (20). Dies gilt sowohl für die Therapie peripherer als auch koronarer Verschlüsse. HbA1c-Werte von  $\geq 7$  % sind darüber hinaus mit einer verlängerten Hospitalisierungsdauer nach Bypass-Operationen assoziiert und können somit als Prädiktor der postoperativen Morbidität betrachtet werden (197).

In der Literatur wird eine zwei- bis dreifache Erhöhung des Myokardinfarktrisikos bei Diabetikern sowie eine Erhöhung der allgemeinen Mortalitätsrate bei diesem Patientenkontext beschrieben. In der gleichen Studie konnte gezeigt werden, dass

diabetische Frauen ein höheres Risiko für der Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit verglichen mit männlichen Diabetikern aufweisen (5). Die pathologischen Mechanismen, die für die Risikoerhöhung der kardiovaskulären Komplikationen bei einer Insulinresistenz verantwortlich gemacht werden, sind die Bildung von „advanced glycation end products“, arterielle Hypertonie, Entzündungsreaktionen, prothrombotischer Gerinnungsstatus und proatherogene Fettstoffwechselstörung. Patientengruppen, die neben einem Diabetes mellitus auch ein metabolisches Syndroms aufweisen, präsentieren die höchste Prävalenz der koronaren Herzkrankheit (233). Im Rahmen einer Studie wurde ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des HbA1c-Wertes und dem Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit belegt, wobei dieses Verhältnis sogar für den Bereich nicht-diabetischer HbA1c-Werte Gültigkeit hat (208). Avogaro et al gelang der Nachweis, dass das Vorliegen mikrovaskulärer Erkrankungen als Prädiktor für makrovaskuläre koronare Komplikationen fungiert (16).

#### **1.1.7.2 Zerebrale Ischämie**

Schon im Jahr 1982 konnte im Rahmen von Studien nachgewiesen werden, dass ein erhöhter HbA1c-Wert als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung eines Apoplex von wesentlicher Bedeutung ist (238). Aktuellere Studien untersuchen diesen Zusammenhang genauer und betrachten zusätzlich auch die Geschlechterverteilung. Bei männlichen Typ II Diabetikern konnte eine dreifache und bei weiblichen eine fünffache Risikoerhöhung für einen Schlaganfalls verglichen mit den jeweiligen Nicht-Diabetikern nachgewiesen werden (184). Diabetische Apoplex-Patientinnen weisen darüber hinaus auch eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate verglichen mit den männlichen Patienten auf (227). Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine schlechte glykämische Kontrolle mit HbA1c-Werten von  $>10,7\%$  bei diabetischen Patienten mit einer zusätzlichen Verdopplung der Apoplexrate assoziiert ist (184). Myint et al gelang der Nachweis, dass es sich bei der Korrelation des HbA1c-Wertes mit dem Apoplexrisiko im Gegensatz zum kardiovaskulären Risiko nicht um einen kontinuierlichen linearen Anstieg handelt, sondern dass das Schlaganfallrisiko erst ab einem HbA1c-Schwellenwert von  $\geq 7\%$  signifikant ansteigt (208). Eine einprozentige Erhöhung des HbA1c-Wertes ist dabei mit einer Erhöhung des Apoplexrisikos um den Faktor 1,5 assoziiert (317). Darüber hinaus



weisen diabetische Schlaganfallpatienten eine erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zu Nichtdiabetikern auf. Das Risiko für ein Rezidiv des Schlaganfalls sowie für die Entwicklung einer Apoplex- assoziierten Demenz ist bei diabetischen Patienten ebenfalls erhöht (90), (20). Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass sich diabetische Patienten von einem im Rahmen des Apoplex erworbenen neurologischen Defizit insgesamt signifikant schlechter erholen als nicht-diabetische Patienten (Barthel-Index 75 im Vergleich zu 90) (266). Gray et al berichteten im Jahr 2004, dass bei Diabetikern von einer zwei- bis vierfachen Risikoerhöhung für das Erleiden eines Schlaganfalls auszugehen sei. Unter Berücksichtigung des mittleren Manifestationsalters eines Apoplex sowie des kausalen Zusammenhangs in der Genese sei davon auszugehen, dass etwa ein Drittel der Schlaganfall-Patienten einen Diabetes mellitus aufweisen. Die Prävalenz eines vorbekannten Diabetes mellitus bei Patienten mit akutem Schlaganfall liege jedoch nur zwischen 8 und 20 % (110). Derzeit wird in der Literatur von einer steigenden Inzidenz von Schlaganfällen bei älteren (> 70 Jahre) diabetischen Patienten berichtet (227).

#### **1.1.8 Präventionsmaßnahmen**

Da atherosklerotische Veränderungen die zentralen pathologischen Mechanismen bei der Entstehung makrovaskulärer Veränderungen bilden, ist leicht nachzuvollziehen, dass deren Entstehung einige Jahre in Anspruch nehmen kann. Ebenso dauert es relativ lange bis sich ein Therapieerfolg einstellt. So konnte im Rahmen einer Studie demonstriert werden, dass sich erst nach zehn Jahren strenger glykämischer Kontrolle bei Typ II Diabetikern eine signifikante Reduktion der Myokardinfarktrate sowie der allgemeinen Mortalitätsrate zeigt (127), (7). Stratton et al präsentierten ähnliche Ergebnisse. Dieser Forschungsgruppe gelang der Nachweis, dass eine Senkung der Langzeit-Mortalitätsrate durch kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Erkrankungen im Rahmen eines Diabetes mellitus schon durch eine geringe Reduktion der chronischen Hyperglykämie erzielbar ist. Von dieser therapeutischen Maßnahme profitieren Patienten mit sehr hohen HbA1c-Spiegeln in besonderem Maße aufgrund ihres beträchtlichen Risikos für Komplikationen (267).

Jedoch konnte im Rahmen mehrerer Studien gezeigt werden, dass auch die Behandlung der anderen Komponenten des metabolischen Syndroms zu einer signifikanten Senkung

der Rate an kardiovaskulären Ereignissen geführt hat. Beispielsweise gelang der Nachweis, dass sich durch eine antihypertensive Therapie bei Diabetes mellitus eine deutliche Reduktion der Mortalitätsrate, der Rate an makrovaskulären Komplikationen sowie der Progression der diabetischen Retinopathie erzielen lässt (280). Weitere Studien konnten belegen, dass auch die Einnahme von Lipidsenkern, ACE-Hemmern sowie Thrombozytenaggregationshemmern das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen signifikant reduzieren kann (20). Es ist somit bisher unklar, welcher Komponente des metabolischen Syndroms der stärkste Einfluss auf die Entwicklung makrovaskulärer Veränderungen zuzuschreiben ist.

Es konnte außerdem eine senkende Wirkung einer strengen glykämischen Kontrolle auf den Ruhepuls bei Typ-I-Diabetikern nachgewiesen werden, was mit einer signifikanten Reduktion des Risikos einer koronaren Herzkrankheit einhergeht (220). Darüber hinaus konnte im Rahmen einer 17 Jahre umfassenden prospektiven Analyse demonstriert werden, dass eine Senkung des HbA1c-Wertes mit einer Risikoreduktion kardiovaskulärer Komplikationen von 42 % und einer Reduktion des Myokardinfarkt- und Schlaganfallrisikos von 57 % assoziiert war. Außerdem war eine Senkung der Mortalitätsrate durch kardiovaskuläre Komplikationen nachweisbar (210).

#### **1.1.9 Entstehung arteriosklerotischer Komplikationen**

Der zentrale pathologische Mechanismus, der der Entstehung makrovaskulärer Veränderungen zugrunde liegt, sind arteriosklerotische Veränderungen. Diese werden durch das Zusammenspiel von endothelialen Schäden, chronischen Entzündungsreaktionen, Akkumulation von oxidierten LDL Partikeln und Monozyteninfiltration mit anschließender Bildung von Schaumzellen bedingt. Im Verlauf stimulieren diese Schaumzellen die Makrophagenproliferation und bewirken eine Stimulation von T-Zellen, die wiederum die Proliferation von glatten Muskelzellen sowie die Akkumulation von Kollagen fördern. Diese Prozesse führen zur Bildung von lipidreichen atherosklerotischen Läsionen in der Gefäßwand, die von einer fibrösen Kappe bedeckt sind (233). Warum eine Arteriosklerose bei Diabetes mellitus sowohl gehäuft auftritt als auch eine meist rapide Progression aufweist, ist multifaktoriell bedingt. Zum einen ist der Typ II Diabetes mit Abnormalitäten des Lipoproteinmetabolismus assoziiert, zum anderen verursacht eine Hyperglykämie

oxidative Schäden, die zu einer endothelialen Dysfunktion führen. Darüber hinaus weisen Diabetiker häufig eine arterielle Hypertonie auf, die das Fortschreiten einer Arteriosklerose unterstützt (90).

#### **1.1.9.1 Diabetischer Gerinnungsstatus**

Der hyperkoagulatorische Gerinnungsstatus, der bei Diabetikern gehäuft zu finden ist, fördert zusätzlich die Entstehung thrombotischer Komplikationen (34), (185). Diese Gerinnungsneigung beruht auf mehreren Faktoren. Zum einen verstärkt eine beeinträchtigte Stickstoffmonoxid Produktion die Plättchenaggregation, zum anderen führt die endotheliale Dysfunktion zu einer verstärkten Aktivierung der Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren (133), (310). Darüber hinaus lassen sich verminderte Spiegel der antikoagulatorisch wirkenden Faktoren Protein C und Antithrombin-III sowie eine erhöhte Konzentration an Fibrinogen und Thrombin-Antithrombin-Komplexen ermitteln (38), (299). Besonders hohe Fibrinogen-Spiegel konnten bei der Subgruppe der Diabetiker mit Nephro- bzw. Neuropathie nachgewiesen werden. Außerdem ließ sich eine positive Korrelation sowohl zwischen dem Fibrinogen- und dem Nüchternblutglukose-Spiegel als auch zwischen der Konzentration an Thrombin-Antithrombin-Komplexen und dem HbA1c-Wert bei insulinabhängigen diabetischen Patienten ermitteln. Es konnte darüber hinaus eine signifikante negative Korrelation zwischen der Konzentration des Protein C und den Blutglukosespiegeln nachgewiesen werden, allerdings bestand keine signifikante Assoziation zu den HbA1c-Spiegeln.

Das fibrinolytische System ist aufgrund einer erhöhten Aktivität des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors Typ 1 (PAI-1) in Kombination mit einer niedrigeren Aktivität des tissue-Plasminogen-Aktivators sowie einer modifizierten Struktur der Thromben bei diabetischen Patienten häufig partiell gehemmt (41). Die Kombination einer erhöhten Koagulabilität und gehemmter Fibrinolyse verstärken das Risiko eines vaskulären Verschlusses und kardiovaskulären Ereignisses bei Typ II Diabetikern (20).

#### **1.1.9.2 Diabetische Dyslipidämie**

Die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen steht außerdem in engem Zusammenhang mit der diabetischen Dyslipidämie. Die häufigsten Abweichungen im Lipidprofil bei nicht-insulinabhängigen Diabetikern sind Hypertriglyzeridämien sowie ein erniedrigter Spiegel des "high density" Lipoproteincholesterins, die wichtige unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer koronaren Herzkrankheit darstellten (257). Ein besonderes Augenmerk wird darüber hinaus auf die proatherogene Wirkung von postprandialen Hyperlipidämien, Lipoprotein Remnants, kleinen dichten „low density“ Lipoproteincholesterin-Partikeln, Lipoprotein (a) und isolierten Hypoalphalipoproteinämien bei nicht-insulinabhängigen Diabetikern gelegt. Einige Experten vertreten die These, dass diese Veränderungen der Protein- und Lipidzusammensetzungen der Lipoproteine auch bei Diabetikern vorhanden sind, die ein normales Lipidprofil aufweisen. Das Vorhandensein von Abdominalfett in ausgeprägtem Maße sowie eine Insulinresistenz oder Nephropathie können sich zusätzlich negativ auf das Lipidprofil auswirken (318). Da ähnliche Beeinträchtigungen des Fettstoffwechsels (Hypertriglyzeridämie, Hypocholesterinämie sowie vermehrtes Vorkommen von kleinen und dichten LDL-Partikeln) auch bei Intensivstationspatienten zu finden sind, wird vermutet, dass diese Veränderungen des Lipidprofils durch Zytokine ausgelöst werden (269).

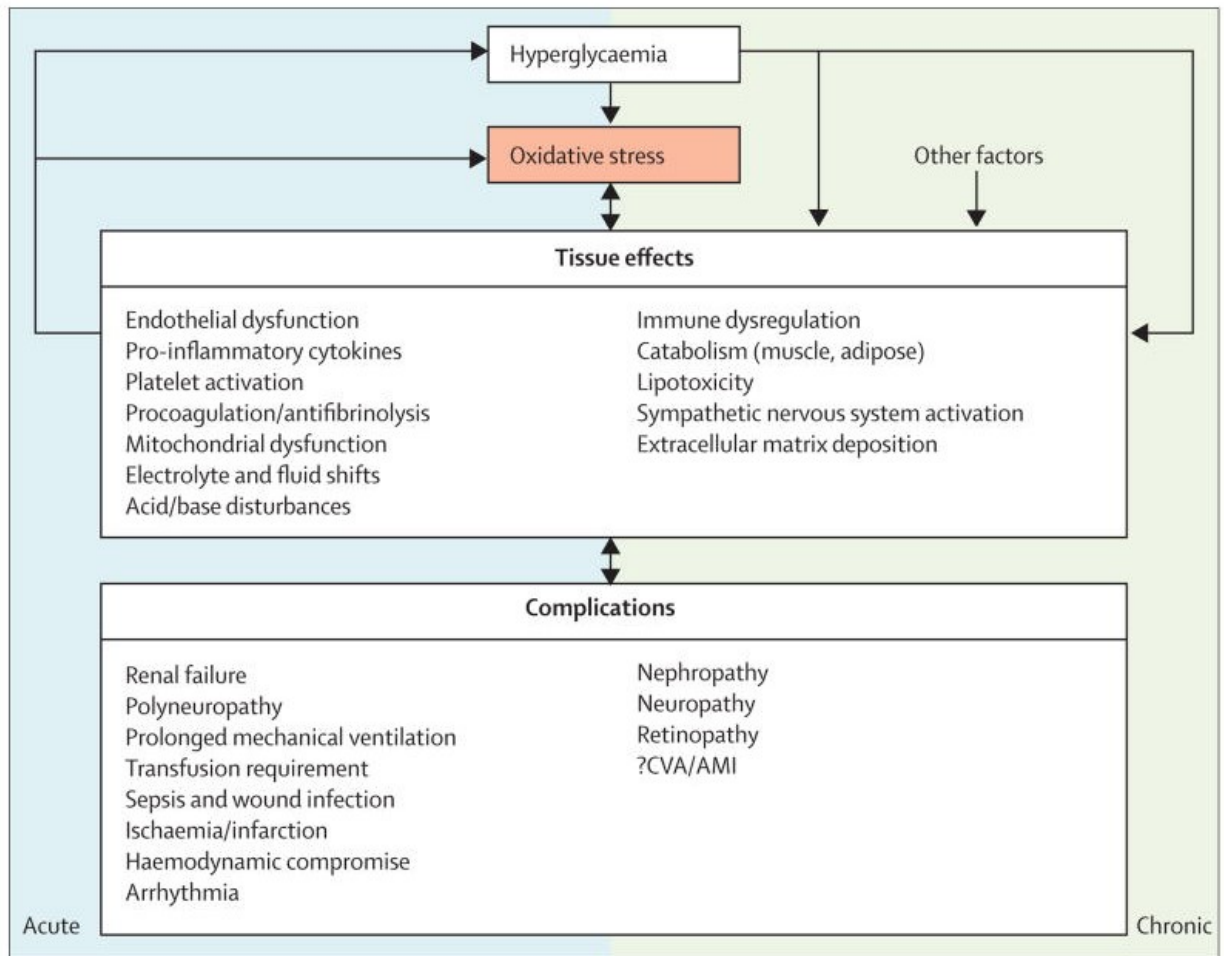


Abbildung 2. Akute und chronische hyperglykämische Schäden  
Modifiziert nach (71)

### 1.1.10 Diabetische nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH)

Bis zu 70 % aller Typ-II-Diabetiker weisen eine Fettleber auf. Bei übergewichtigen Diabetikern besteht sogar eine Prävalenz von >90 %, während die der Gesamtbevölkerung durchschnittlich 20 % beträgt (94). Es besteht eine starke Assoziation zwischen einer nicht-alkoholischen Fettleber, einer hepatischen Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom. Eine nicht-alkoholische Fettleber erhöht Studien zur Folge das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II und wirkt sich negativ auf die glykämische Kontrolle sowie kardiovaskuläre Erkrankungen diabetischer Patienten aus (94). Es konnte nachgewiesen werden, dass ein erhöhter hepatischer Gehalt an Diacylglycerol (DAG) zu einer Aktivierung der Proteinkinase C führt, was in einer Hemmung des Insulin-Signalwegs resultiert. Dies erklärt die Assoziation zwischen einer nicht-alkoholischen Fettleber und der hepatischen

Insulinresistenz sowie der Entstehung eines Typ II Diabetes. Im Rahmen weiterer Studien konnte darüber hinaus demonstriert werden, dass der Anteil an hepatischen Diacylglycerol (DAG) in zytoplasmatischen Lipidtröpfchen als bester Prädiktor einer Insulinresistenz fungiert (25), (170). Eine Fettleber könnte außerdem die Pathogenese des Diabetes mellitus Typ II durch Freisetzung von Proteinen mit diabetogenen Eigenschaften, wie Fetuin-A, „fibroblast growth factor-21“ und „retinol binding protein-4“ begünstigen (94). Nach wie vor umstritten ist allerdings, ob eine nicht-alkoholische Fettleber Ursache oder Folge der Insulinresistenz ist, da es für beide Theorien Hinweise gibt (283), (191). Eine Steato hepatitis ist charakterisiert durch eine Akkumulation von Triacylglycerol in der Leber im Rahmen einer Dysbalance zwischen dessen Synthese, Freisetzung oder Oxidation. Quelle der Fettsäuren, die zur Steato hepatitis beitragen, sind unter anderem Nahrungsfette, Adipozyten (Lipolyse) sowie Fettsäuren die im Rahmen einer de novo Lipogenese gebildet werden. Eine Insulinresistenz steht in Verdacht einen wichtigen pathogenetischen Faktor dieser metabolischen Störungen darzustellen und somit auch die Entstehung der Steato hepatitis maßgeblich zu beeinflussen. Im Rahmen von Studien konnte bei Patienten mit einer Fettleber sowohl eine Störung der insulinabhängigen Suppression der endogenen Glukoseproduktion als auch der insulinabhängigen Inhibition der Lipolyse nachgewiesen werden, was in einem erhöhten Zustrom zirkulierender freier Fettsäuren zur Leber resultiert. Glukose kann aufgrund der Insulinresistenz kaum zur Energiegewinnung genutzt werden. Durch hochkalorische Nahrungsaufnahme wird die Verfettung der Leber zum einen direkt durch die Bereitstellung freier Fettsäuren und zum andern indirekt durch die Steigerung der Insulinresistenz bei Adipositas gefördert. Eine Insulinresistenz verstärkt den Fluss freier Fettsäuren vom Fettgewebe zur Leber aufgrund der gestörten insulinabhängigen Inhibition der Lipolyse. Eine Adipositas wirkt sich durch die Hemmung der Betaoxidation in der Leber im Rahmen einer verminderten Synthese von Adiponectin ebenfalls negativ auf die Leberverfettung aus. Da Adiponectin neben seiner Insulin-sensitivierenden Wirkung auch eine endothel-schützende und somit anti-atherosklerotische Aufgabe erfüllt, wirkt sich eine verminderte Sezernierung zusätzlich negativ auf das kardiovaskuläre Risikoprofil aus (83), (94).

Außerdem wird in der Literatur von einem Zusammenhang in der Pathogenese zwischen einer nicht-alkoholischen Fettleber, Adipositas, kardiovaskulären Erkrankungen und

einer chronischen Niereninsuffizienz berichtet. Folgende Mechanismen sind dabei von Bedeutung: Das viszerale Fettgewebe setzt inflammatorische Zytokine frei, die einen Leberschaden induzieren. Im Rahmen einer Steato hepatitis findet parallel dazu eine Produktion von verschiedenen proinflammatorischen, proatherogenen und nephrotoxischen Stoffen statt. Diese Substanzen fördern die Entwicklung und Progression einer kardiovaskulären Erkrankung sowie die einer chronischen Niereninsuffizienz. Außerdem erhöht eine nicht-alkoholische Fettleber das kardiovaskuläre Risiko durch eine Verstärkung der hepatischen und systemischen Insulinresistenz mit einer daraus resultierenden proatherogenen Dyslipidämie (94).

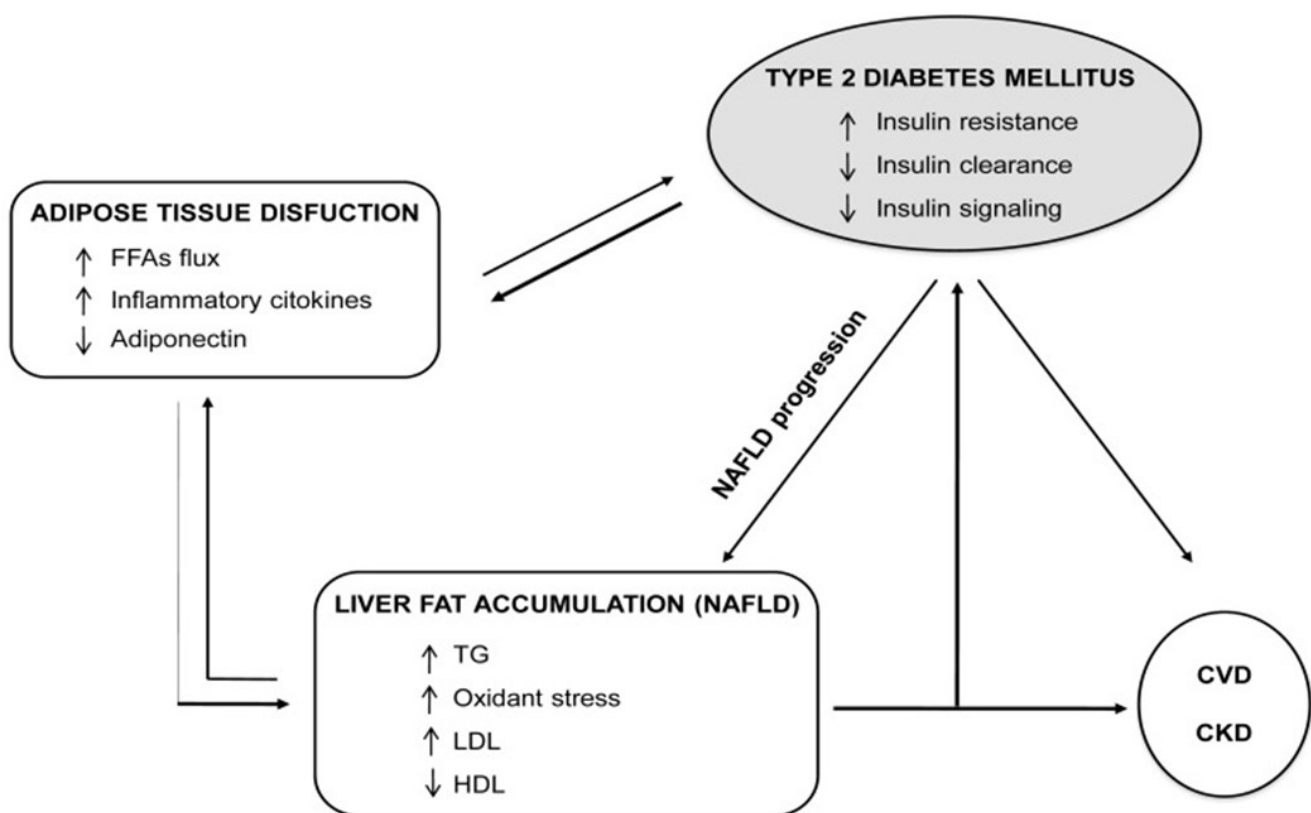


Abbildung 3. Pathogenetische Zusammenhänge in der Entwicklung einer Fettleber  
Modifiziert nach (94)  
NAFLD=Non-Alcoholic Fatty Liver Disease; CVD=Cardiovascular Disease;  
CKD=Chronic Kidney Disease; FFAs flux=Free Fatty Acids Flux

Die nicht-alkoholische Fettleber bleibt lange asymptomatisch. Einige Experten berichten, dass nur 3 bis 5 % der Patienten mit diabetischer Fettleber eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) entwickeln, welche sowohl symptomatisch werden als auch in eine Leberfibrose mit Funktionsverlust übergehen kann (191).

Prashanth et al wiesen jedoch im Rahmen ihrer Studie eine wesentlich höhere Prävalenz nach. So konnte bei 24 % der diabetischen Patienten histologisch eine Steatohepatitis und bei 14 % sogar fibrotische Veränderungen dargestellt werden. Insgesamt wurde bei 54 % der Diabetiker sonographisch eine Steatohepatitis diagnostiziert (229). Gupte et al ermittelten im Rahmen ihrer Studie ähnliche Prävalenzen der Steatohepatitis und Fibrosen (114).

Sowohl eine nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH) als auch eine fortgeschrittene Leberfibrose können lange komplett symptomlos verlaufen und müssen sich auch nicht zwangsläufig in auffälligen Laborparametern manifestieren (229).

#### **1.1.11 Krebserkrankungen**

Einige Krebserkrankungen wie Pankreaskarzinom, hepatozelluläres Karzinom, kolorektales Karzinom, Mamma-Karzinom, Karzinome der ableitenden Harnwege, Magen-Karzinom und Karzinome der weiblichen Geschlechtsorgane zeigen eine erhöhte Prävalenz bei diabetischen Patienten. Darüber hinaus konnte im Rahmen von Studien nachgewiesen werden, dass Diabetiker eine insgesamt schlechtere Prognose mit einer höheren Mortalitätsrate nach der Krebsdiagnose aufweisen und seltener an Krebs-Screenings teilnehmen (216).

Eine Assoziation zwischen einem Diabetes mellitus, v.a. Typ II, und der Inzidenz und Progression von Krebserkrankungen wurde im Rahmen von Studien untersucht. In der Literatur wird berichtet, dass besonders eine Hyperinsulinämie, eine chronische Inflammation sowie eine Hyperglykämie maßgeblich zum Tumorwachstum beitragen, obwohl die molekularen Mechanismen dieser Assoziation noch nicht vollständig offengelegt werden konnten (242), (315).

Da Krebszellen eine Überexpression von Insulin- und „Insulin-like-growth-factor-1“-Rezeptoren aufweisen, kann eine im Rahmen eines Diabetes mellitus auftretenden Hyperinsulinämie sowohl direkt als auch indirekt über erhöhte Konzentrationen von IGF-1 zu einer erhöhten Inzidenz sowie zu einer beschleunigten Progression von Krebserkrankungen beitragen (107), (239). Da Insulin und „Insulin-like-growth-factor-1“ generell eine wichtige Rolle bei der Regulation von



Proliferation und Apoptose einnehmen, ist es nicht verwunderlich, dass diese beiden Botenstoffe auch für die Karzinogenese von besonderer Wichtigkeit sind.

Im Gegensatz zur Hyperinsulinämie wird der Hyperglykämie eine wesentlich geringere Bedeutung für die Risikoerhöhung von Krebserkrankungen zugesprochen. Ein hoher Blutzuckerspiegel kann das Tumorwachstum indirekt durch eine erhöhte Konzentration von Wachstumshormonen (Insulin/IGF-1) und inflammatorischen Zytokinen begünstigen. Direkte Effekte der Hyperglykämie auf die Krebszellen äußern sich in einer erhöhten Proliferationsrate, der Induktion von Mutationen, einer verstärkten Invasion und dem Ausbau neuer Signalwege des Karzinoms.

Im Rahmen einer mangelhaften glykämischen Kontrolle bei Diabetikern kann es zu einer dauerhaften pro-inflammatorischen Situation kommen, die mit erhöhten Konzentrationen von Interleukin-6 (IL-6), „Tumor Necrosis Factor-alpha“ (TNF- $\alpha$ ), C-reaktivem Protein (CRP) und anderen Markern einer chronischen Entzündungsreaktion einhergehen. Im Rahmen von Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine persistierende Inflammation eine genetische Instabilität und somit das Auftreten von Mutationen begünstigt, was die Assoziation mit einer erhöhten Inzidenz und Progression von Krebserkrankungen erklärt (171).

#### **1.1.12 Perioperative Risiken diabetischer Patienten**

Diabetische Patienten weisen häufig sowohl mikro- als auch makrovaskuläre Pathologien auf, die sich bei schweren Erkrankungen und im perioperativen Bereich negativ auswirken können und so Einfluss auf die Morbiditäts- und Mortalitätsrate im Krankenhaus nehmen. Insgesamt benötigen Diabetiker öfter chirurgische Eingriffe und beanspruchen häufiger eine intensivmedizinische Behandlung als Nicht-Diabetiker (53).

Eine chronische Hyperglykämie stellt perioperativ eine schwierige Situation dar, da sie sowohl das Auftreten postoperativer Infektionen begünstigt als auch den Verlauf neurochirurgischer Eingriffe negativ beeinflussen kann (67), (218). Dronge et al wiesen im Jahre 2006 nach, dass eine gute präoperative glykämische Kontrolle bei Diabetikern (HbA1c <7 %) signifikant mit einer gesenkten Infektionsrate von Pneumonien, Wundinfektionen, Harnwegsinfekte oder Sepsis nach verschiedenen nicht-kardialen chirurgischen Eingriffen assoziiert war. Darüber hinaus konnte im Rahmen dieser Studie

ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe des HbA1c-Wertes und dem postoperativen Infektionsrisiko dargestellt werden. Der gleiche protektive post-operative Effekt eines HbA1c-Wertes von  $\leq 7\%$  wurde drei Jahre später auch selektiv bei orthopädischen Patienten nachgewiesen (174). Faktoren, die zur Schwächung des Immunsystems bei Diabetikern beitragen und somit die genannten Infektionen begünstigen, sind unter anderem: eine genetische Suszeptibilität für Infektionen durch Barrierestörungen, beeinträchtigte zelluläre und humorale Immunantworten, lokale Vorschädigungen durch eine schlechte Durchblutung sowie Nervenschädigungen mit Fehlbelastungen und nicht zuletzt auch metabolische Veränderungen im Rahmen der Glukosestoffwechselstörung (228), (98). Es konnte darüber hinaus eine signifikant verminderte intrazelluläre bakterizide Aktivität der Leukozyten sowie eine gesenkte opsonische Aktivität bei Diabetikern mit mangelhafter glykämischer Kontrolle nachgewiesen werden (236), (223). Eine Polymorphonukleäre neutrophile Dysfunktion sowie eine nicht-enzymatische Glykosylierung von Immunglobulinen tragen neben den genannten Faktoren ebenso zu einer Schwächung des Immunsystems bei chronischer Hyperglykämie bei (235), (26). Aus diesem Grund sollte zur Vorbeugung von Infektionen sowie zur Aufrechterhaltung physiologischer Abwehrmechanismen eine gute Kontrolle der Blutzuckerspiegel bei diabetischen Patienten angestrebt werden (236).

Noordzij et al gelang der Nachweis, dass eine präoperativ ermittelte Hyperglykämie bei chirurgischen Patienten zusätzlich mit einem erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko assoziiert ist (214).

Vorbestehende mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen bei diabetischen Patienten könnten sich negativ auf die Überlebensrate auswirken. Beispielsweise gelten Patienten mit diabetischer autonomer Dysfunktion als prädisponiert für die Entwicklung schwerer Hypoglykämien aufgrund der fehlenden Wahrnehmung von Warnsignalen. Eine kardiale autonome Dysfunktion birgt besondere Risiken bezüglich der Entwicklung von Arrhythmien, welche wiederum durch Hypoglykämien begünstigt werden können (71).

### **1.1.13 Hypoglykämien bei diabetischen Patienten**

Akute Hypoglykämie führen über eine sympathoadrenale Aktivierung sowie Hormonsekretionen zu hämorrheologischen Veränderungen, Leukozytenaktivierung, Vasokonstriktion und Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren und Zytokinen. Ziel dieser Mechanismen ist es über eine Beeinträchtigung des regionalen Blutflusses und metabolische Veränderungen, die den Blutzuckerspiegel im normalen Bereich halten, neuroprotektiv zu wirken. Bei gesunden jungen Erwachsenen entstehen im Rahmen der genannten Prozesse meist keine Schäden. Die akuten hämodynamischen und hämatologischen Veränderungen können jedoch bei Diabetikern mit bereits vorbestehender endothelialer Dysfunktion eine deutliche Verschlimmerung der Gefäßschäden bewirken, was ein erhöhtes Risiko für vaskuläre Ereignisse, wie ein akutes Koronarsyndrom, Myokardinfarkt und zerebrale Ischämie sowie lokalisierte Gewebe-Ischämie zur Folge haben kann (312).

### **1.1.14 Schwankungen der Glukosespiegel**

Im Rahmen von Studien konnte gezeigt werden, dass Schwankungen des Plasmaglukosespiegels mit hyperglykämischen Spitzen die Entstehung von kardiovaskulären Komplikationen bei Diabetikern stärker begünstigen als konstant erhöhte Werte. Kurzzeitige Schwankungen des Blutzuckerspiegels scheinen zu einer besonders starken Erhöhung des oxidativen Stresses zu führen, was im Rahmen der Bestimmung entsprechender Marker (Nitrotyrosin und 8-Hydroxydeoxyguanosin) nachgewiesen werden konnte und mit einer Verstärkung der endothelialen Dysfunktion einhergeht. Darüber hinaus verursachen hohe Glukosekonzentrationen und Plasmaglukoseschwankungen eine Überproduktion reaktiver Sauerstoffspezies. Dies geschieht unter anderem durch eine Proteinkinase-C-abhängige Aktivierung der NAD(P)H Oxidase und kann in einer erhöhten zellulären Apoptose von Endothelzellen resultieren. Die Proteinkinase-C zeigte ebenfalls bei Plasmaglukoseschwankungen eine höhere Aktivität als bei stabil hohen Glukosekonzentrationen (232). Auch konnte nachgewiesen werden, dass Plasmaglukoseschwankungen mit einer höheren Expression von Adhäsionsmolekülen (ICAM-1, VCAM-1 und E-Selectin) assoziiert sind als konstant erhöhte Glukosespiegel (231). Folglich sollten bei hospitalisierten Diabetikern nicht nur der HbA1c-Wert sowie der durchschnittliche Plasmaglukosespiegel Beachtung finden,

sondern auch das Auftreten von Schwankungen gezielt vermieden werden um das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen zu senken (42), (203).

## **1.2 Hämoglobin**

### **1.2.1 Funktionen des Hämoglobins**

Der rote Blutfarbstoff Hämoglobin ist diagnostisch gleichzeitig in vielerlei Hinsicht interessant. Seine wohl wichtigste Funktion besteht im Transport von Sauerstoff im Blut, was nicht zuletzt der Versorgung lebensnotwendiger Organe und auch der Muskulatur dient. Folglich ermöglicht die Ermittlung seiner Konzentration im Blut eine Einschätzung, ob die Sauerstoffversorgung der Körperzellen über das Blut in ausreichendem Maße gewährleistet ist. Hämoglobin ist außerdem am Abtransport von Kohlendioxid beteiligt und dient darüber hinaus als Puffersubstanz bei der pH-Regulierung des Blutplasmas. Durch die Bindung bzw. Freisetzung von Stickstoffoxid (NO) kann es zudem Einfluss auf die Regulation von Blutdruck und Blutfluss nehmen (321).

Eine weitere diagnostische Funktion erfüllt das Hämoglobin durch seine Eigenschaft irreversibel Glukosemoleküle zu binden. Der prozentuale Anteil des dabei entstehenden glykierten Hämoglobins repräsentiert den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten drei bis vier Monate vor dem Zeitpunkt der Messung und kann somit beispielsweise dafür genutzt werden eine diabetische Stoffwechsellage zu demaskieren bzw. die Güte der Stoffwechseleinstellung eines Diabetikers zu kontrollieren (246), (106).

Hämoglobin-Moleküle setzen sich aus vier Globinketten (Polypeptidketten) zusammen, in die jeweils eine prosthetische Gruppe, an der die Sauerstoffbindung stattfindet, eingebettet ist. Ein solches Hämoglobin-Tetramer kann also gleichzeitig vier Sauerstoffmoleküle durch Konformationsänderung binden oder abgeben. Je nach Beladungszustand mit Sauerstoff unterscheidet man zwei Varianten des Hämoglobins: das Oxyhämoglobin und das Desoxyhämoglobin. Bei der prosthetischen Gruppe handelt es sich um das sauerstoffbindende Häm, das aus einem eisenhaltigen Porphyrinring besteht und das für die Farbgebung des Blutes entscheidend ist (104), (12).

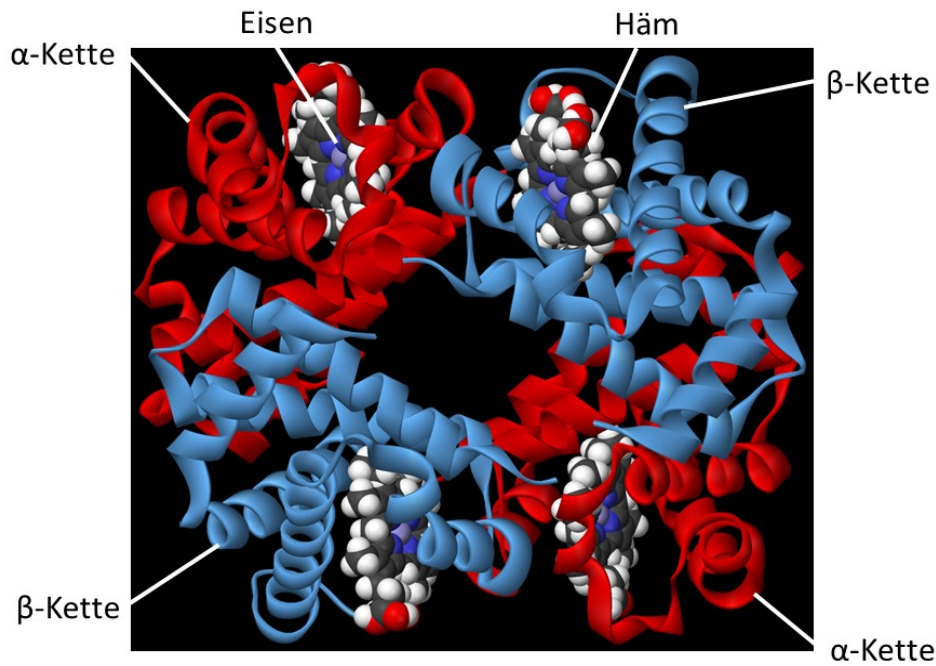


Abbildung 4. Aufbau eines Hämoglobin A-Moleküls  
Modifiziert nach (104); (307); (250)

Der Proteinanteil (Globin) des Hämoglobin-Heterotetramers setzt sich aus zwei  $\alpha$ - und zwei Nicht- $\alpha$ -Ketten zusammen und macht etwa 94 % des Moleküls aus. Beim gesunden Erwachsenen bildet das Hämoglobin A (HbA), das aus je zwei  $\alpha$ - und zwei  $\beta$ - Ketten besteht, den größten Anteil (95–98 %) des Gesamthämoglobins im Körper. Aufgrund ihres deutlich geringeren Anteils spielen die Hämoglobin A2 (bestehend aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\delta$ -Ketten, 2–3 %) und Hämoglobin F (bestehend aus zwei  $\alpha$ - und zwei  $\gamma$ -Ketten, <1 %) eine eher untergeordnete Rolle.

Die unterschiedliche Zusammensetzung der Hämoglobin-Anteile spiegelt sich auch in der Größe und Ladung der Moleküle wieder, sodass eine Fraktionierung mittels Elektrophorese oder Hochleistungsflüssigkeitschromatographie möglich ist. Weitere Fraktionen entstehen durch die posttranslationale Glykierung des Hämoglobins, die zu einer Änderung der Ladungseigenschaft der Moleküle führt (273).

### 1.2.2 Glykiertes Hämoglobin

Unter Glykierung versteht man in diesem Zusammenhang die irreversible, nicht-enzymatische Bindung von Glukose an eine freie Aminogruppe des Hämoglobin-Moleküls. Dabei kann es sich entweder um das aminoterminal Ende der

Polypeptidkette oder um die  $\epsilon$ -Aminogruppen von Lysin handeln. Durch die rasche und reversible Reaktion mit der offenen Aldehydform der Glucose bildet sich zunächst eine instabile Schiff'sche Base (Aldiminform). Durch die mit geringer Geschwindigkeit stattfindende "Amadori-Umlagerung" kann aus der Aldiminform eine stabile Ketoaminform (mit einer Carbonylfunktion in Position zwei der Hexose) entstehen (1), (313).

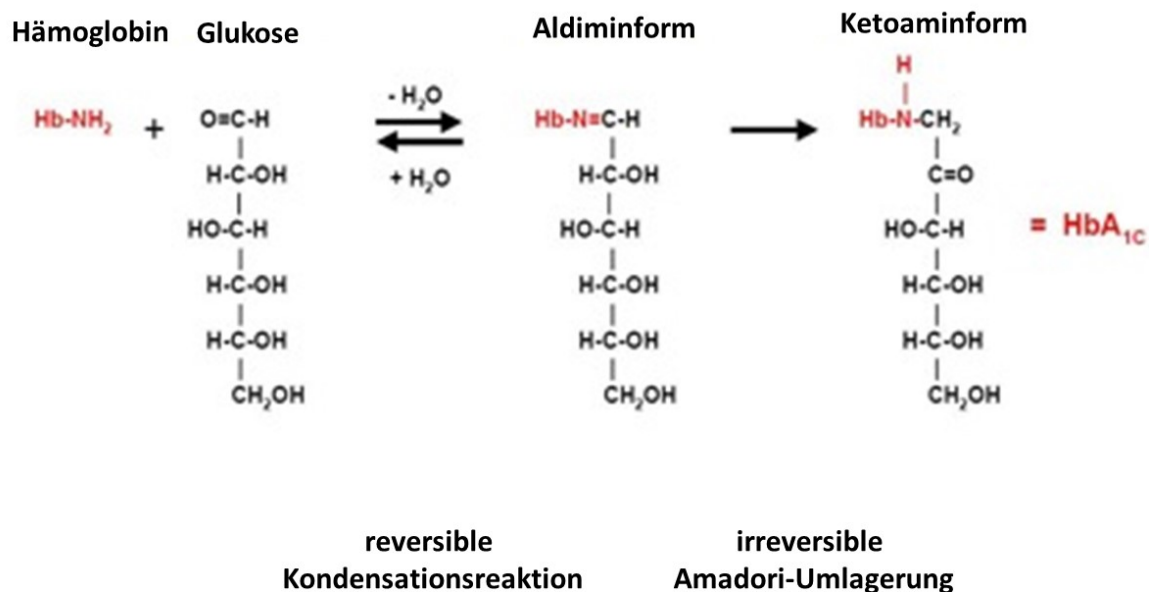


Abbildung 5. Nicht-enzymatische Glykierung des Hämoglobins  
Modifiziert nach (313)

Aufgrund der relativ langsamen Bildung der Ketoaminform ist die Glykierung vorwiegend bei Proteinen mit langer biologischer Halbwertszeit zu beobachten. Die Glukose im Blut bindet folglich nicht nur an Hämoglobin, sondern auch an viele andere Eiweißstoffe. Somit ist naheliegend, dass die Ermittlung der Summe aller glykierten Serumproteine (GSP, Fruktosamine) sowie des glykierten Anteils des Serumalbumins als Haupteiweißstoff der Blutflüssigkeit ebenfalls genutzt werden kann um die Höhe des durchschnittlichen Blutglukosespiegels zu bewerten. Die Bestimmung der Fruktosamine (GSP) sowie des glykierten Serumalbumins (GSA) findet v.a. dann Anwendung, wenn der HbA1c-Wert aufgrund von Hämoglobinopathien oder Hämolyse nicht verwertbar ist oder wenn man lediglich eine Auskunft über den Blutglukosespiegel der letzten 14 Tage benötigt (beispielsweise als rasche Erfolgskontrolle nach Therapieänderung). Die

genannten Eiweißstoffe in der Blutflüssigkeit sind viel kurzlebiger als das Hämoglobin, sodass ihre Aussage nicht über die letzten 2 Wochen hinausreicht (132).

Man unterscheidet bezüglich der glykierten Hämoglobine drei verschiedene Fraktionen: HbA1a, HbA1b und HbA1c. Die größte Fraktion bildet das HbA1c mit einem Anteil von etwa 80 % der Gesamtglykohämoglobine. Dies begründet auch seine besondere Bedeutung in der medizinischen Diagnostik. Die HbA1a-Fraktion, welche als quantitativ unbedeutend gewertet wird, ist durch eine Kopplung mit Glucose-6-phosphat bzw. Fructose-1,6-Bisphosphat charakterisiert, während die HbA1b-Fraktion wahrscheinlich ein Desamidierungsprodukt des HbA0 darstellt (1).

### **1.2.3 HbA1c**

Per definitionem entspricht die HbA1c-Fraktion lediglich dem Anteil des Gesamtglykohämoglobins, welcher eine Glykierung an dem aminoterminalen Valin der  $\beta$ -Globinkette des Hämoglobin A aufweist. Seine Position in der Polypeptidkette verleiht dieser Aminosäure eine ausgeprägte Reaktivität, wodurch sich auch der große Anteil des HbA1c am glykierten Hämoglobin A erklären lässt (118).

Aufgrund der Permeabilität der Erythrozyten für Glukose, ist das Ausmaß der Glykierung sowohl von der Blutzuckerkonzentration im Plasma als auch von der Lebenszeit der Erythrozyten abhängig (273), (313). Die Höhe des HbA1c-Wertes wird maßgeblich von der absoluten Glukosekonzentration sowie der Expositionszeit beeinflusst. Der HbA1c-Wert stellt somit mathematisch betrachtet das Integral des Blutzuckerspiegels dar (132). Da Erythrozyten eine durchschnittliche Lebensdauer von 90 bis 120 Tagen aufweisen, kann der prozentuale Anteil des glykierten Hämoglobins als Langzeitindikator der mittleren Blutglukosekonzentration während dieser Zeitspanne genutzt werden (211), (313). Allerdings ist zu beachten, dass der Blutzuckerspiegel zwischen den Messungen nicht gleichmäßig im HbA1c-Wert repräsentiert wird, sondern den letzten vierzehn Tagen vor der Messung ein höherer Einfluss auf die Entwicklung des zu messenden HbA1c-Wertes zuzuschreiben ist. Experten gehen davon aus, dass die letzte Woche vor der HbA1c-Messung mit ca. 35 % und die vorletzte mit ca. 20 % gewichtet seien. Folglich lassen sich Therapieerfolge auch schon innerhalb dieser

Zeitspanne erfassen. Durch optimale Blutzuckereinstellung kann der HbA1c-Wert einer diabetischen Stoffwechsellage innerhalb von 10 Tagen um 1 % abgesenkt werden (273).

Länger zurückliegende Blutzuckerspiegel wirken sich weniger stark auf den HbA1c-Wert aus, da beispielsweise acht Wochen nach dem Auftreten eines hohen Blutzuckerspiegels nur etwa die Hälfte der aktuell vorhandenen Erythrozyten im Blut diesem tatsächlich ausgesetzt war und die andere Hälfte seitdem neu gebildet wurde. Der HbA1c-Wert wird daher meist als Maß für den durchschnittlichen Blutzuckerspiegel der letzten sechs bis acht (maximal zwölf) Wochen angesehen (132).

#### **1.2.3.1 Die Vorteile und Aussagekraft des HbA1c-Wertes**

Der HbA1c-Wert fungiert als Marker des durchschnittlichen Blutzuckerspiegels der letzten drei bis vier Monate und ermöglicht somit eine Einschätzung der langfristigen Beeinträchtigung des Glukosestoffwechsels. Diese Eigenschaft verleiht ihm eine besondere Bedeutung in der Diagnostik des Diabetes mellitus (29). Da der HbA1c-Wert nachgewiesenermaßen enger mit dem Risiko der Entstehung von Komplikationen korreliert als einzelne oder episodische Messungen der Blutglukosekonzentrationen, ist er für die Kontrolle der therapeutischen Einstellung des Blutzuckerspiegels bei vorbekannten Diabetikern von besonderer Wichtigkeit (211).

Im Rahmen dieser Studie diene seine Ermittlung vorwiegend dem Zweck einer Unterscheidung zwischen Stress-Hyperglykämie und nicht-diagnostiziertem Diabetes mellitus zum Zeitpunkt der Krankenhausaufnahme. Bei Patienten mit einer vorbestehenden diabetischen Stoffwechsellage sind die erhöhten Plasmaglukosewerte nicht zwingend mit einer Stress-Hyperglykämie assoziiert, sondern können auch durch die Grunderkrankung bedingt sein. Patienten mit einer chronischen Hyperglykämie gelten aufgrund von möglichen mikro- und makrovaskulären Schäden sowie einer Beeinträchtigung des Immunstatus als Risikopatienten (67), (214), (71). Anhand des HbA1c-Wertes kann darüber hinaus auch auf die therapeutische Kontrolle des Glukosestoffwechsels bei bereits diagnostizierten Diabetikern geschlossen werden und folglich eine stress-vermittelte Exazerbation einer Hyperglykämie diagnostiziert werden (71). Patienten, die gemäß des HbA1c-Wertes als Nicht-Diabetiker einzustufen sind, jedoch bei der Krankenhausaufnahme eine akute Hyperglykämie aufweisen, gehören



ebenfalls einer besonderen Risikogruppe an und sollten daher schnell erkannt werden (76), (234).

Heutzutage ist der HbA1c-Wert fest etabliert in der Standarddiagnostik und Therapieüberwachung eines Diabetes mellitus und gilt als besonders zuverlässig, da keine Kooperation der Patienten (im Sinne einer einzuhaltenden Nahrungskarenz) erforderlich ist. Des Weiteren ist er der Messung des Nüchtern-Glukose-Spiegels sowie des zwei-Stunden-Wertes nach oraler Glukosetoleranztestung (2-h-oGTT) durch seine bessere Standardisierung (306), deutlich geringere intraindividuelle Variabilität (Variabilitätskoeffizient von Tag zu Tag: HbA1c <2 %, Nüchtern-Glukosespiegel 12-15 %) und höhere präanalytische Stabilität überlegen (251). Auch ist es unerheblich zu welcher Tageszeit die HbA1c-Bestimmung stattfindet, da keine zirkadianen Schwankungen zu befürchten sind. Der prozentuale Anteil der Glykierung ist außerdem robust gegenüber kurzzeitig veränderten Plasmaglukose-Spiegeln beispielsweise verursacht durch Stress, Infektionen oder Nahrungsaufnahme und erweist sich im Gegensatz zur Glukosekonzentration nach Entnahme als relativ stabil (189). Folglich ermöglicht der HbA1c-Wert eine verlässlichere Abbildung der chronischen Hyperglykämie als die Bestimmung der Nüchternglukose-Konzentration und demonstriert gleichzeitig durch seine Stabilität und Unempfindlichkeit die Tauglichkeit für den klinischen Alltag (246), (7).

Zusätzlich zu den schon beschriebenen Störanfälligkeiten bei der Messung der Plasmaglukosekonzentrationen sollten auch die rhythmischen Veränderungen der Nüchternglukosespiegel Erwähnung finden (100). So verändern sich diese Werte im Tagesverlauf um etwa 5 %, mit deutlich höheren Werten in den Morgenstunden, was unter anderen mit der zirkadianen Rhythmik der Insulinwirkung und des Cortison-Spiegels zusammenhängt (274). Ein Diagnosekriterium des Diabetes mellitus ist ein morgendlicher Nüchternglukosespiegel von  $\geq 126$  mg/dl. Bei Blutentnahmen am Nachmittag kann es somit vorkommen, dass Prädiabetiker bzw. Diabetiker nicht erkannt werden. Die Ergebnisse von Trosi et al belegen, dass eine Blutentnahme am Nachmittag bei ihrer Patientengruppe dazu geführt hätte, dass 50 % aller undiagnostizierten Fälle von Diabetes mellitus weiterhin nicht entdeckt worden wären.

### **1.2.3.2 Störfaktoren bei der Ermittlung des HbA1c-Wertes**

Da die Bildung des glykierten Hämoglobins nicht nur von dem Plasmaglukose-Spiegel, sondern auch von dem Lebensalter der Erythrozyten abhängt, gibt es einige Erkrankungen und Störfaktoren, die bei der HbA1c-Messung interferieren können.

Entsprechend ihrer längeren Exposition gegenüber Glukose enthalten ältere Erythrozyten einen höheren prozentualen Anteil an HbA1c als jüngere. Daraus ergibt sich im Umkehrschluss, dass Patienten mit einem gesteigerten Erythrozytenumsatz und somit vermindertem Durchschnittsalter der Erythrozyten einen falsch niedrigen HbA1c-Wert aufweisen können (273). Beispielsituationen hierfür wären zum einen ein vermehrter Verbrauch an Erythrozyten im Rahmen einer akuten Blutung, Blutspende sowie Hämolyse oder eine gesteigerte Neubildung bei einer Behandlung mit Erythropoetin. Im Gegensatz dazu finden sich falsch hohe HbA1c-Werte im Rahmen von Anämien bei Eisen- oder Vitamin B12-Mangel, Polyzythämien, Leberzirrhose, Niereninsuffizienz sowie bei der Einnahme bestimmter Medikamente wie Acetylsalicylsäure oder Alkoholismus (48), (273), (63), (304), (198). Da auch eine Schwangerschaft des Öfteren mit Veränderungen im Erythrozytenumsatz verbunden ist und dies mit einer Beeinträchtigung des HbA1c-Wertes einhergeht, kann zur Diagnostik eines Gestationsdiabetes nicht auf die Messung von Plasmaglukose-Konzentrationen verzichtet werden.

Darüber hinaus scheint sich der HbA1c-Wert mit steigendem Alter zu erhöhen und auch ethnische Unterschiede sind zu verzeichnen (217), (124). Allerdings sind diese in ihrer Signifikanz und Ätiologie bislang nicht ausreichend geklärt um angepasste Referenzwerte zu veröffentlichen.

Weitere Ursachen für einen nicht die Stoffwechsellage des Patienten repräsentierenden HbA1c-Wert können erhaltene Spendererythrozyten im Rahmen von Bluttransfusionen (Erythrozytenkonzentrate), Vergiftungen sowie eine sich schnell entwickelnde Hyperglykämie bei Typ-I-Diabetes sein, da sich erst zeitlich verzögert zum Blutzuckeranstieg eine Erhöhung des prozentualen Anteils an glykiertem Hämoglobin einstellt (172). In einer solchen Situation sollte ein Diabetes mellitus anhand der

typischen Symptomatik sowie einer Nüchtern glukose-Messung bzw. Gelegenheitsglukose-Messung diagnostiziert werden (272).

Auch Strukturvarianten wie Hämoglobinopathien und Erythropathien (beispielsweise Sphärozytose) können veränderte HbA1c-Werte zur Folge haben. Der Sammelbegriff Hämoglobinopathie umfasst alle genetisch bedingten Hämoglobinkrankheiten, wobei die Thalassämie- Syndrome und die Hämoglobinstrukturvarianten die beiden Hauptgruppen repräsentieren. Die bedeutsamsten Thalassämien bilden die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Thalassämien, die durch eine verminderte bzw. fehlende Produktion von  $\alpha$ - oder  $\beta$ -Globinketten charakterisiert sind. Als wichtigste Hämoglobinstrukturvarianten (anomale Hämoglobine) seien HbS (Sichelzellanämie), HbE und HbC genannt (158). Aufgrund der zahlreichen Subtypen und Kombinationsformen kann das klinische Erscheinungsbild sehr unterschiedlich sein und von völliger Symptombefreiheit (HbE-Anomalie) bis hin zu schweren Krankheitserscheinungen wie bei der Sichelzellkrankheit reichen. Den anomalen Hämoglobinen liegen Punktmutationen mit Substitutionen von Aminosäuren in den Globinketten zu Grunde, die zu Änderungen der Struktur und der Ladung der Hämoglobin-Moleküle sowie in manchen Fällen zu hämolytischen Anämien führen können. Diese Charakteristika erklären hinreichend, warum Hämoglobin-Strukturvarianten als klassische Beispiele für methodenabhängige Störfaktoren der HbA1c-Bestimmung anzusehen sind (158), (273).

### **1.2.3.3 Die diagnostischen Funktionen**

#### **1.2.3.3.1 Die Etablierung in die Diagnostik des Diabetes mellitus**

Heutzutage ist die Ermittlung des prozentualen Anteils an glykiertem Hämoglobin fest etabliert in der Standarddiagnostik und Therapieüberwachung eines Diabetes mellitus. Im Jahr 1997 wurde der diagnostische Einsatz des HbA1c-Wertes jedoch vom Experten Komitee abgelehnt, da bis zu diesem Zeitpunkt keine ausreichende Standardisierung der Ermittlungsverfahren bestand (270). Nach jahrelanger Anwendung des „National Glycohemoglobin Standardization Programs“ zur Verbesserung der Vergleichbarkeit der HbA1c-Werte sowie nach intensiver Arbeit zur Optimierung der labortechnischen Verfahren, die die Ermittlung präziserer HbA1c-Werte mit gesteigerter Vergleichbarkeit erlaubten, wurde der HbA1c-Wert im Jahr 2009 schließlich in seiner Verlässlichkeit der Bestimmung des Plasmaglukosespiegels gleichgesetzt (190), (272). Die Ermittlung des

HbA1c-Wertes gilt als Verfahren der Wahl in der regelmäßigen Therapiekontrolle eines Diabetes mellitus und wird seit dem Jahr 2009 auch in dessen Diagnostik eingesetzt. Dabei sollten stets standardisierte Methoden und Instrumente verwendet werden um die nötige Vergleichbarkeit sicherzustellen und um sich an Normwerten der Leitlinien orientieren zu können (272).

#### **1.2.3.3.2 Die Relevanz für die Diagnostik des Diabetes mellitus**

Da Zeichen einer milden Retinopathie als präklinische Hinweise auf mikrovaskuläre Erkrankungen im Rahmen einer chronischen Hyperglykämie gewertet werden können (268), haben sich die WHO sowie die „American Diabetes Association“ bei den Grenzwerten des HbA1c für die Diagnosestellung eines Diabetes mellitus an den Werten orientiert, bei denen milde und moderate Retinopathien nachweisbar waren, nämlich bei HbA1c-Werten zwischen 6,6 % und 7,0 % (243). Im Rahmen von observationalen Studien konnten eine deutliche Korrelation zwischen der Entwicklung einer Retinopathie und dem HbA1c-Wert gezeigt werden (291), (243). Auch eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten HbA1c-Werten und der Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz, Albuminurie und peripherer Polyneuropathie sowie dem Auftreten makrovaskulärer Komplikationen wie Myokardinfarkt konnte belegt werden, was seine Rolle in der Diagnostik und Therapiekontrolle weiter gestärkt hat (6), (243), (267). Der Zusammenhang zwischen der Nüchtern glukose-Konzentration und dem Nachweis einer Retinopathie stellte sich hingegen deutlich schwächer dar (311).

Während der Prozentsatz der Glykylierung (HbA1c) beim Nichtdiabetiker bei 4-6 % liegt, werden bei guter Diabeteseinstellung Werte von 6,0-7,5 % ermittelt. Höhere Konzentrationen (>7,5 %) finden ihre Ursache in einer unbefriedigend eingestellten Stoffwechsellage mit durchschnittlich deutlich erhöhten Glukosekonzentrationen. In Studien konnte gezeigt werden, dass der HbA1c-Wert eng mit den durchschnittlichen Blutglukosewerten der letzten acht bis zwölf Wochen korreliert und somit eine Zuordnung dieses Wertes zu einem bestimmten Durchschnittsblutzuckerspiegel möglich ist (211). Ein HbA1c-Wert von 6 % ist beispielsweise mit einer durchschnittlichen Plasmaglukosekonzentration von 126 mg/dl assoziiert, während bei 8 % schon mit Langzeit-Konzentrationen von 183 mg/dl zu rechnen ist (7).

Grundsätzlich sollte nach Empfehlung der „American Diabetes Association“ (ADA), der „European Association for the Study of Diabetes“ und der „International Diabetes Federation“ ab einem HbA1c-Wert von  $\geq 6,5\%$  ein Diabetes mellitus diagnostiziert werden. Zur Bestätigung dieser Diagnose sollte eine Wiederholungsmessung erfolgen, die aber auch durch eine Gelegenheitsglukose-Messung ersetzt werden kann (172).

Alternativ wäre auch eines der folgenden Kriterien für die Diagnose eines Diabetes mellitus ausreichend: Ein Nüchtern-Glukose-Spiegel von  $\geq 126$  mg/dl ( $=7,0$  mmol/l), ein Glukose-Spiegel von  $\geq 200$  mg/dl ( $=11,1$  mmol/l) als Zwei-Stunden-Wert des oralen Glukose-Toleranz-Tests oder das Vorliegen von klinischen Zeichen des Diabetes (z.B. Polyurie/Polydipsie) kombiniert mit einem Gelegenheitsglukose-Spiegel von  $\geq 200$  mg/dl ( $=11,1$  mmol/l) (7). Auch diese Kriterien sollten durch Messung an einem anderen Tag bestätigt werden, wobei das letztgenannte Kriterium als so eindeutig gilt, dass oft auf eine Bestätigung verzichtet werden kann.

Tabelle 1. Kriterien zur Diagnosestellung eines Diabetes mellitus

<b>HbA1c <math>\geq 6,5\%</math></b> Dieser Wert sollte durch ein Testverfahren ermittelt werden, das als NGSP-zertifiziert gilt und gegenüber dem DCCT Messverfahren standardisiert wurde.*
oder
<b>Nüchternglukosekonzentration <math>\geq 126</math> mg/dl (7,0 mmol/l)</b> „Nüchtern“ bezeichnet definitionsgemäß eine Nahrungskarenz von mindestens acht Stunden.*
oder
<b>Zwei-Stunden-Wert des oralen Glukosetoleranztests <math>\geq 200</math> mg/dl (11,1 mmol/l)</b> Dieser Test sollte nach den Vorgaben der WHO durchgeführt werden.*
oder
<b>Klassische Symptome einer Hyperglykämie oder hyperglykämischen Krise plus Gelegenheitsglukosekonzentration <math>\geq 200</math> mg/dl (11,1 mmol/l).</b>
*Falls die Testergebnisse nicht eindeutig sind, sollte eine wiederholte Testung erfolgen

Modifiziert nach (7)

DCCT= Diabetes Control and Complications Trial

NGSP= National Glycohemoglobin Standardization Program

Wie bereits erläutert, gibt es einige Faktoren, die den HbA1c- Wert beeinflussen können ohne sich zwingend selbst klinisch bemerkbar zu machen. Aus diesem Grund erscheint es von Vorteil zu sein im Zuge der Diagnostik eines Diabetes mellitus die Ermittlung des HbA1c-Wertes mit einer Gelegenheits- oder Nüchtern-Glukosemessung sowie einem

oralen Glukosetoleranztest zu kombinieren. Dieses Vorgehen ist insbesondere bei solchen Patienten empfehlenswert, die trotz des Vorliegens von klinischen Symptomen, die auf eine hyperglykämische Stoffwechsellage hinweisen, einen normalen HbA1c-Wert präsentieren (123).

#### **1.2.3.4 Therapiekontrolle bei Diabetes mellitus**

Nach Diagnosestellung ist es wichtig, den HbA1c-Wert bei diabetischen Patienten in regelmäßigen Abständen zu kontrollieren, wobei für stabil und gut eingestellte Typ-II-Diabetiker eine Kontrolle in sechs monatigen Abständen von der „American Diabetes Association“ als ausreichend erachtet wird. Bei weniger gut eingestellten Blutzuckerspiegeln oder nach Therapieänderung sollte hingegen alle drei Monate eine Kontrolle erfolgen. Für Typ-I-Diabetiker wird ebenfalls eine Kontrolle viermal jährlich empfohlen (7). Die Regelungen für den Gestationsdiabetes fallen zum Schutz von Mutter und Kind etwas strenger aus und sehen Kontrollen alle vier bis acht Wochen vor (132).

Zur Bewertung der therapeutischen Kontrolle der Stoffwechselsituation bei Diabetes mellitus hat die „American Diabetes Association“ eine Orientierung an bestimmten HbA1c-Richtwerten empfohlen. Da eine Senkung des HbA1c-Werts auf  $<7\%$  mit einer signifikanten Risikoreduktion mikrovaskulärer Komplikationen assoziiert ist, gilt dieser Wert als generelles Therapieziel bei nicht-schwangeren Patienten. Jedoch kann es in der Praxis von Patient zu Patient zu leichten Abweichungen des Zielwertes kommen. Besonders bei jungen und gesunden Patienten können beispielsweise auch HbA1c-Werte von  $<6,5\%$  angestrebt werden, sofern diese ohne das Auftreten von Hypoglykämien erzielt werden können. Im Gegensatz dazu sprechen eine geringe Lebenserwartung, ausgeprägte mikro- oder makrovaskuläre Schäden sowie ein hohes Hypoglykämierisiko für eine weniger ehrgeizige Zielsetzung (HbA1c  $<8\%$ ). Allerdings sollten Werte, die konstant über  $8\%$  liegen, keinesfalls toleriert werden und einen Wechsel der Behandlungsstrategie zur Folge haben (132), (7). Bei der Beurteilung des HbA1c-Wertes sollte jedoch immer bedacht werden, dass die Dynamik des Plasmaglukosespiegels, im Sinne von Schwankungen sowie hypoglykämischen Phasen, keine Berücksichtigung findet. Um diese kurzzeitigen Veränderungen nachweisen zu können, ist die regelmäßige Messung der Blutzuckerspiegel unerlässlich (245).

### **1.2.3.5 Identifikation von subdiabetischen Risikopatienten**

Es konnte im Rahmen von Studien nachgewiesen werden, dass der HbA1c-Wert nicht nur zur Diagnosestellung eines Diabetes mellitus genutzt werden kann, sondern auch zur Identifikation von Patienten mit erhöhtem Risiko und schon diskret beeinträchtigtem Glukosestoffwechsel (68), (72). Ein leicht erhöhter HbA1c-Wert kann die Entstehung eines Diabetes mellitus vorhersagen, allerdings mit geringerer Spezifität und Sensitivität als ein pathologisch erhöhter Nüchternglukose-Spiegel. Folglich sollte er in dieser Funktion nur zusätzlich zur Bestimmung der Nüchtern-Glukosekonzentration eingesetzt werden oder dann, wenn diese Messung nicht möglich war. Der HbA1c-Wert gilt aber als überlegen, um bei Patienten mit erhöhter Nüchtern-Glukosekonzentration das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus zu evaluieren. Aus diesem Grund kann er bei der Entscheidung behilflich sein, ob im individuellen Fall frühe intensive Interventionen empfohlen werden sollen (68).

Die internationale Expertengruppe spricht zur Erkennung der Individuen mit einem hohen Diabetesrisiko einige Empfehlungen aus (272). Zum einen sollte davon Abstand genommen werden einen Schwellenwert zu nennen, bei dem ein Diabetesrisiko sicher beginnt, da es sich hierbei um eine kontinuierliche Entwicklung handelt. Darüber hinaus bewerten die Experten eine Kategorisierung in Prädiabetes, Vorhandensein einer abnormen Nüchternglukose-Konzentration oder gestörter Glukosetoleranz als nicht sinnvoll, da der kontinuierliche Prozess hierbei nicht ausreichend berücksichtigt wird (271), (172).

#### **1.2.3.5.1 Schwellenwert für das Ergreifen präventiver Maßnahmen**

Bezüglich des Ergreifens präventiver Maßnahmen, hat man sich auf HbA1c-Werte von >6,0 % verständigt, da Patienten mit Spiegeln zwischen 6,0 und 6,4 % als subdiabetische „Hoch-Risiko-Gruppe“ gelten. Bei diesen Maßnahmen muss es sich jedoch keineswegs um eine medikamentöse Therapie handeln (277), (156). Knowler et al gelang der Nachweis, dass eine moderate Gewichtsabnahme sowie sportliche Aktivität bei Subdiabetikern der Entwicklung eines Diabetes mellitus besser entgegenwirken als die Einnahme von Metformin.

Grundsätzlich sollten sich therapeutische Entscheidungen daran orientieren, wie nah der ermittelte HbA1c-Wert an dem Wert, der für die Diagnose eines Diabetes mellitus nötig ist ( $\geq 6,5\%$ ), liegt. Jedoch gilt für alle Patienten mit erhöhten HbA1c-Werten, dass Präventionsmaßnahmen wie Ernährungsberatung, Gewichtskontrolle bzw. moderater Gewichtsverlust (7 % des Körpergewichts) und sportliche Aktivität (150 Minuten pro Woche) empfehlenswert sind (7).

Es wird angenommen, dass ca. 25 % der Bevölkerung der Vereinigten Staaten einen undiagnostizierten Diabetes mellitus aufweisen, was nicht zuletzt auf die lange Symptomlosigkeit der Erkrankung zurückzuführen ist (7). Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass sich Komplikationen schon vor der klinischen Diagnose entwickeln. Im Jahr 1998 gelang Kohner et al der Nachweis, dass eine diabetische Retinopathie bei etwa 40 % der Männer und 35 % der Frauen bereits bei der Diagnosestellung eines nicht-insulinabhängigen Diabetes mellitus vorlag, jedoch ohne Beeinträchtigung der Sehschärfe (159). Im Rahmen einer anderen Studie konnte außerdem gezeigt werden, dass ein signifikanter Prozentsatz an erwachsenen Patienten mit bisher undiagnostiziertem Diabetes mellitus Zeichen einer Nephropathie und peripheren Neuropathie aufwiesen (161). Diese Erkenntnisse verdeutlichen die Dringlichkeit früher Screeningmaßnahmen zur Erkennung eines Diabetes mellitus.

#### **1.2.3.6 Screening: aktuelle Empfehlungen**

Die „American Diabetes Association“ empfiehlt eine routinemäßige Testung auf Diabetes mellitus für alle asymptomatischen Patienten ab dem 46. Lebensjahr in dreijährigen Abständen. Im Rahmen von Studien konnten neben dem HbA1c-Wert noch andere Faktoren identifiziert werden, die mit einem erhöhten Diabetes-Risiko assoziiert sind (68), (72). Für Patienten, die einen Body-Mass-Index von  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$  sowie mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor wie mangelnde körperliche Bewegung, koronare Herzkrankheit, positive Familienanamnese für Diabetes mellitus, Zugehörigkeit zu einer ethnischen Hoch-Risikogruppe (z.B. Lateinamerikaner), Zustand nach Gestationsdiabetes, Hypertriglyzeridämie oder arterielle Hypertonie aufweisen, wird eine sofortige Testung unabhängig vom Patientenalter empfohlen. Diese Risikofaktoren sollten auch Berücksichtigung finden, wenn entschieden wird, ob Patienten mit einem HbA1c-Wert von  $< 6\%$  therapeutische Maßnahmen erhalten sollen.



Letztendlich hängt der Grenzwert des HbA1c für die Einleitung von Interventionen immer sowohl von der Größe des betroffenen Bevölkerungsanteils als auch von den vorhandenen Ressourcen und möglichen Maßnahmen ab (7), (271), (172).

#### **1.2.3.7 Verfahren zur Ermittlung des HbA1c-Wertes**

Für die Messung des prozentualen Anteils des HbA1c stehen verschiedene Methoden zur Verfügung. Häufig angewandte Verfahren sind die Ionenaustausch-Chromatographie am HPLC-System, die Boronataffinitäts-Chromatographie sowie die Bestimmung mittels Elektrophorese und Immunoassay (313), (143). Je nach Methode wird der HbA1c-Wert als Anteil der Hämoglobin A-Fraktion oder des gesamten Hämoglobins angegeben. Des Weiteren unterscheiden sich die Verfahren auch in Bezug auf die zu messenden glykierten Hämoglobine. Während die Ionenaustausch-Chromatographie nur die Hämoglobin-Moleküle mit aminoterminaler Modifikation mit Glukose erfasst, werden bei der Affinitätschromatographie hingegen auch die Hämoglobine gemessen, deren  $\epsilon$ -Aminogruppen von Lysin glykiert wurden. Da somit eine Messung des gesamten glykierten Hämoglobins vorliegt (nicht nur des HbA1c) liegen die Werte für die glykierten Hämoglobine bei der Affinitätschromatographie im Vergleich zur Ionenaustauschchromatographie in der Regel höher. Allerdings können diese Werte anschließend standardisiert und somit vergleichbar gemacht werden.

Durch die Einführung des „National Glycohemoglobin Standardization Program“ (NGSP) in Großbritannien konnte eine Verbesserung der Vergleichbarkeit der Werte für glykierte Hämoglobine erzielt werden. Dieses Programm wurde ursprünglich durch den „Diabetes Control and Complications Trial“ (DCCT) und die „United Kingdom Prospective Diabetes Study“ (UKPDS) ins Leben gerufen um die Methoden und Messparameter der Labore zu vereinheitlichen und somit eine Verbesserung der Beurteilbarkeit und Verlässlichkeit der HbA1c-Werte oder ähnlicher Parameter zu erreichen, sodass entsprechende Werte in den Leitlinien genannt und empfohlen werden können (188). Auch auf internationaler Ebene ist in den letzten Jahren die Standardisierung der HbA1c-Messung deutlich verbessert worden, sodass im Rahmen dieser neu gewonnen Verlässlichkeit die Diagnose eines Diabetes mellitus anhand des HbA1c-Wertes gestellt werden kann (172).

Klassischerweise erfolgte die Angabe des HbA1c in %. Seit April 2010 wurde die bisherige Maßeinheit des HbA1c-Wertes allerdings zur Verbesserung der internationalen Vergleichbarkeit auf Millimol pro Mol (mmol/mol) umgestellt (Umrechnung Prozent in mmol/mol:  $(\text{HbA1c-Wert in \%} - 2,15) \times 10,929 = \text{HbA1c in mmol/mol}$ ) (209), (304).

### **1.3 Stress-Hyperglykämie**

#### **1.3.1 Ein Marker für schlechtere Genesungsbedingungen in verschiedenen Patientengruppen**

Hyperglykämien, seien sie im Rahmen eines Diabetes mellitus, einer gestörten Glukosetoleranz, eines pathologisch erhöhten Nüchternglukose-Spiegels oder stress-induziert, gelten als häufige Phänomene bei einem intensivpflichtigen Patientenkollektiv (80). Diese Entgleisungen des Glukosestoffwechsels beeinflussen signifikant sowohl die Mortalität- als auch die Morbiditätsrate von intensivpflichtigen diabetischen Patienten, jedoch besonders ausgeprägt die von nicht-diabetischen Patienten mit stressinduzierter Hyperglykämie (53), (234). Ähnliche Zusammenhänge ließen sich auch für das Patientenklintel der Notaufnahme sowie der Normalstationen eines Krankenhauses ermitteln (46), (281).

#### **1.3.2 Definition, Pathophysiologie und klinische Relevanz**

Eine Stress-Hyperglykämie ist generell definiert als eine transiente Erhöhung des Plasmaglukosespiegels während einer akuten Erkrankung und zeigt häufig eine dynamische Entwicklung entsprechend des Krankheitsverlaufs. Sie entsteht auf dem Boden einer physischen Stressreaktion durch eine Vielzahl von Abwehr- und Kompensationsmechanismen des Körpers, weshalb ihr die Bezeichnung „Diabetes of Injury“ verliehen wurde (293).

Aufgrund des Fehlens von einheitlichen Richtlinien gestaltet es sich allerdings oft schwierig betroffene Patienten frühzeitig zu erkennen. Das „Diabetes in Hospitals Writing Committee“ der „American Diabetes Association“ (ADA) unternahm eine Unterteilung der Patienten in drei Gruppen (51). Die erste Gruppe bildeten die vorbekannten Diabetiker, also die Patientengruppe bei denen eine Diagnose und eine

entsprechende Therapie schon vor der Krankenhausaufnahme bestand. Die zweite Gruppe bestand aus neudiagnostizierten Diabetikern, das heißt den Patienten, die während des stationären Aufenthaltes erstmals Nüchtern glukose-Spiegel von  $>6,9$  mmol/l oder Gelegenheitsglukosewerte von  $>11,1$  mmol/l aufwiesen und bei denen nach Entlassung die Diagnose eines Diabetes mellitus bestätigt wurde. In der dritten Gruppe befanden sich die Patienten mit einer „hospital-related“ Hyperglykämie. Die Patienten dieser Gruppe wiesen also erstmalig eine Hyperglykämie auf (Nüchtern-Glukosespiegel von  $>6,9$  mmol/l oder Gelegenheitsglukosewerte von  $>11,1$  mmol/l), jedoch bildete sich diese im Vergleich zur zweiten Gruppe spontan wieder zurück, sodass das Vorliegen eines Diabetes mellitus ausgeschlossen werden konnte.

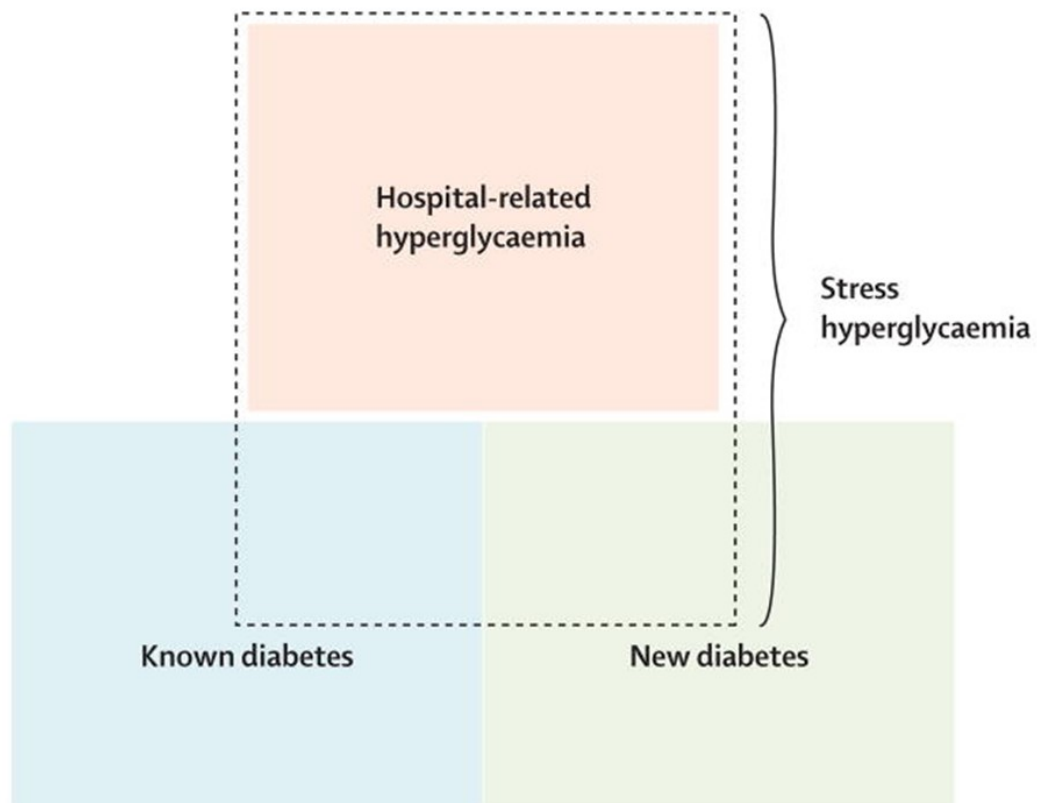


Abbildung 6. Klassifikation der Stress-Hyperglykämie  
Modifiziert nach (71)

Dungan et al schlugen im Jahr 2009 vor zwei diagnostische Kategorien der Stress-Hyperglykämie anzuwenden, die „hospital-related“ Hyperglykämie nach der Definition der „American Diabetes Association“ und eine exazerbierte Hyperglykämie

auf dem Boden eines bekannten Diabetes mellitus mit einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle. Für die letztgenannte Patientengruppe steht eine Etablierung von Grenzwerten bezüglich einer Stress-Hyperglykämie noch aus, jedoch kann man sich bei gut eingestellten Diabetikern mit HbA1c-Werten von <7 % an denen der „hospital-related“ Hyperglykämie orientieren (71).

Bei hospitalisierten Patienten führt meist eine Kombination aus verschiedenen Faktoren zur Entwicklung einer Stress-Hyperglykämie. Besonders großen Einfluss scheinen die Glukosetoleranz der Patienten, die zugrunde liegenden Erkrankungen sowie deren Schwere bzw. deren Stadium und therapeutische Maßnahmen, wie die Verabreichung von Medikamenten und Nahrung zu haben.

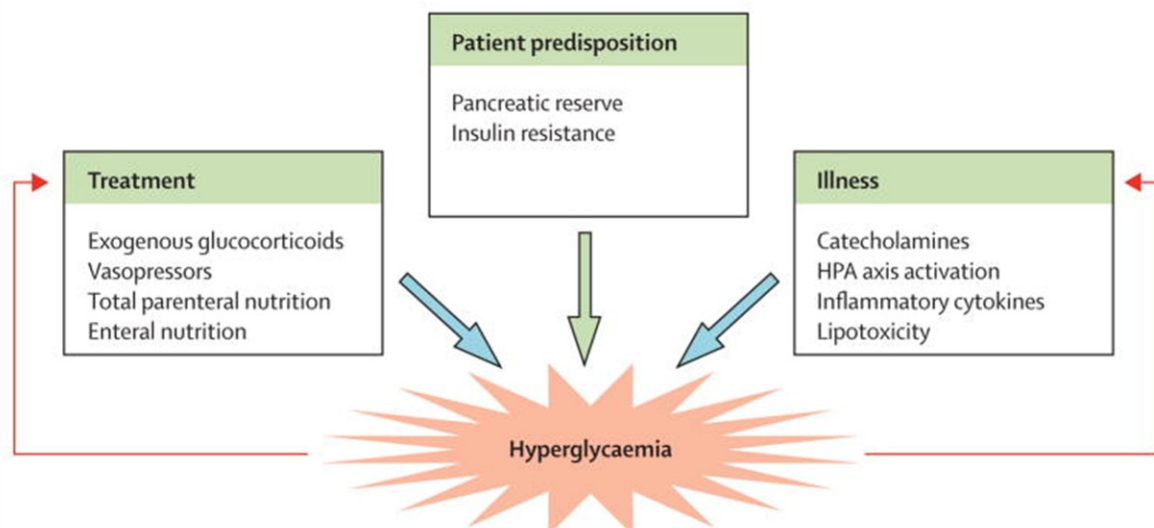


Abbildung 7. Multifaktorielle Genese einer Stress-Hyperglykämie  
Modifiziert nach (71)

Die Entwicklung einer Stress-Hyperglykämie beruht auf einem hoch komplexen Zusammenspiel von Katecholaminen und Wachstumshormonen, Cortison und Zytokinen. Die zugrunde liegenden Erkrankungen beeinflussen das Ausmaß der Zytokinproduktion und hormonelle Störungen. Komplexe positiv und negativ rückkoppelnde Prozesse zwischen Zytokinen und Hormonen führen letztendlich zu einer exzessiven hepatischen Glukoseproduktion und Insulinresistenz (19), (10), (49). Eine ausgeprägte hepatische Glukoneogenese, scheint die Entstehung einer Stress-Hyperglykämie zu verstärken (195), (141). Glukagon kommt eine besonders tragende Rolle bei der Verstärkung der Glukoneogenese zu, wobei Epinephrin und

Cortison ebenso mitwirken (176), (196), (96). Über die Stimulation der Glukagonproduktion übt auch der „Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF $\alpha$ )“ antreibende Wirkung auf die Glukoneogenese aus (28). Die Insulinresistenz während einer akuten Erkrankung ist zum einen durch die Unfähigkeit die zentrale hepatische Glukoseproduktion zu unterdrücken und zum anderen durch die Insulinresistenz der Peripherie charakterisiert. Es zeigt sich peripher einerseits eine reduzierte insulinvermittelte Glukoseaufnahme aufgrund von Störungen im postrezeptorischen Insulin-Signalweg (verursacht v.a. durch Zytokine wie TNF $\alpha$  und Interleukin-1) und andererseits eine Herunterregulation des insulinabhängigen Glukose Transporters GLUT-4 (vermittelt v.a. durch exzessiv erhöhten Cortison- sowie Epinephrinspiegel) (81), (178), (62), (175), (139), (120). Eine gestörte nicht-oxidative Glukoseverwertung ist vermutlich auf eine reduzierte muskuläre Glykogensynthese zurückzuführen (112).

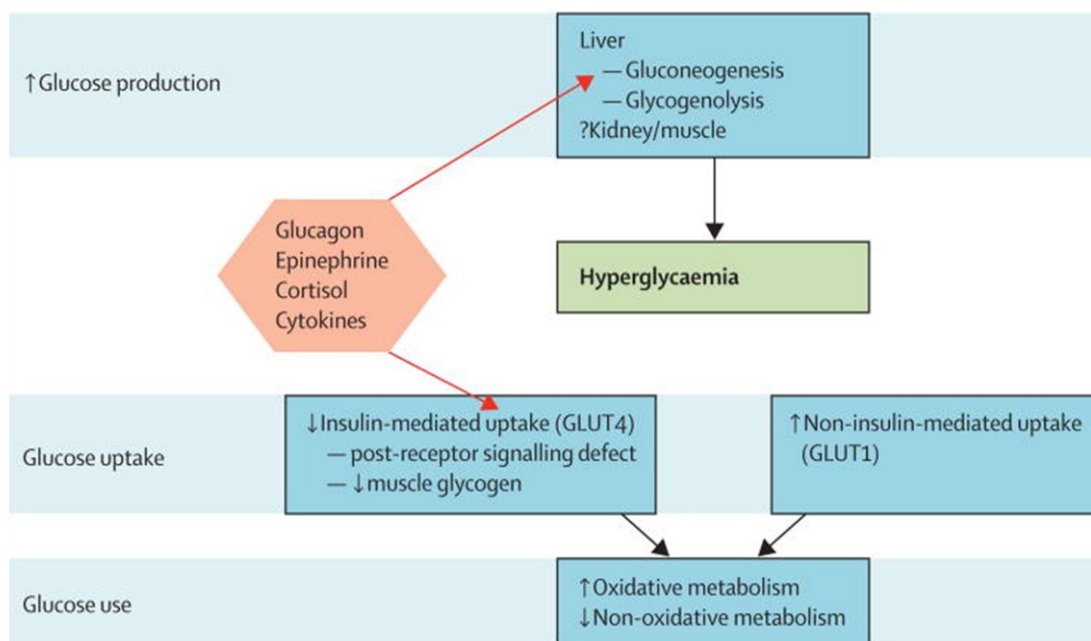


Abbildung 8. Effekte der Stress-Hyperglykämie auf den Glukosemetabolismus  
Modifiziert nach (71)

Umgekehrt verursacht aber auch eine Hyperglykämie selbst eine inflammatorische und oxidative Stressreaktion (187), (319). Da sowohl eine schwere Erkrankung als auch eine Hyperglykämie zu einer gesteigerten Produktion von Zytokinen führt und diese ihrerseits durch die Verstärkung der peripheren Insulinresistenz eine Hyperglykämie hervorruft bzw. verstärkt, bedarf es zur Unterbrechung dieses Teufelskreises sowohl

einer Normalisierung des Blutzuckerspiegels als auch einer Behandlung der Entzündungsreaktion (71).

Die Insulinresistenz fördert letztendlich die Entstehung eines katabolischen Status, wobei es unter anderem zur Lipolyse kommt. Die hohe Konzentration zirkulierender freier Fettsäuren führt wiederum zu einer deutlichen Verstärkung der Insulinresistenz durch eine gehemmte Glukoseaufnahme in den Endorganen und eine verminderte Aktivität der Glykogensynthase (66), (149). Parallel zur Glukotoxizität verstärkt auch die Lipotoxizität die Entzündungsreaktion (169). Diese drei Komponenten (Lipotoxizität, Glukotoxizität und Entzündungsreaktion) gelten als Schlüsselfaktoren des globalen Insulinresistenz-Syndroms, das im Zusammenhang mit akuten Erkrankungen gehäuft auftritt. Darüber hinaus fördern sie die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion, die zu einer Gerinnungsneigung führen kann und die wiederum eine enge Verbindung zur Insulinresistenz aufweist. Diese Effekte können sich gegenseitig verstärken (152). Eine akute Hyperglykämie provoziert die Entstehung einer Hyperinsulinämie (319). Ein erhöhter Insulinspiegel fördert einerseits die systemische Entzündungsreaktion sowie damit verbundene endokrine Mechanismen und zeigt andererseits eine hemmende Wirkung auf die Fibrinolyse, was mit einer Beeinträchtigung des Gerinnungsstatus einhergeht (263), (261).

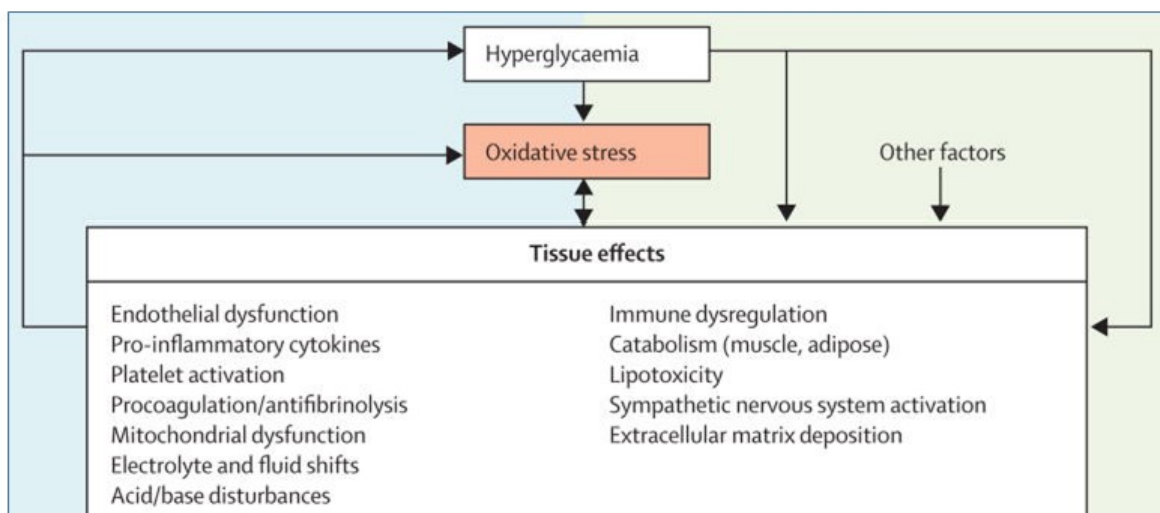


Abbildung 9. Schädliche Effekte einer akuten Hyperglykämie  
Modifiziert nach (71)

Trotz der reduzierten Insulin-vermittelten Glukoseaufnahme findet ein früher Anstieg der Ganzkörper-Glukoseaufnahme statt. Dieser ist vorwiegend auf eine Zytokin-vermittelte Hochregulation von GLUT-1 zurückzuführen (177), (101). Dabei handelt es sich um einen ubiquitär vorkommenden Glukosetransporter, der an der insulinunabhängigen Glukoseaufnahme beteiligt ist. Während der nicht-oxidative Metabolismus (wie beispielsweise die Glykogensynthese) beeinträchtigt ist, zeigt sich eine frühzeitige Hochregulation des oxidativen Glukosestoffwechsels (112). Zusätzlich zu patientenspezifischen Faktoren, können bestimmte therapeutische Maßnahmen, wie Katecholamininfusionen, die Verabreichung von Kortikosteroiden und enterale sowie parenterale Ernährung eine Hyperglykämie verursachen bzw. verschlimmern (19). Derzeit existieren noch keine Daten, die einen Vergleich dieser Mechanismen bei intensivpflichtigen Nicht-Diabetikern und Diabetikern ermöglichen. Aus diesem Grund bleibt es unklar, ob die gezeigten Unterschiede bezüglich der Mortalität auf verschiedene Pathophysiologien zurückzuführen sind (71).

### **1.3.3 Stresshyperglykämie bei Intensivstationspatienten**

Van de Berghe et al haben im Jahr 2001 untersucht, ob sich eine aggressive Insulintherapie mit dem Ziel einer permanenten Normoglykämie positiv auf die Prognose von intensivpflichtigen chirurgischen Patienten auswirkt. Es konnte im Rahmen dieser Studie, die als „Leuven study“ weltweit vielfach zitiert wurde, nachgewiesen werden, dass sich eine Insulintherapie mit Ziel-Plasmaglukosespiegeln von  $\leq 100$  mg/dl signifikant positiv auf die Mortalitäts-sowie Morbiditätsrate von intensivpflichtigen chirurgischen Patienten auswirkt. Den deutlichsten positiven Effekt zeigte die intensive Insulintherapie auf die Mortalitätsrate durch Multiorganversagen bei Sepsis. Darüber hinaus war auch eine deutlich gesenkte Rate an Sepsis, akutem Nierenversagen, benötigten Erythrozytentransfusionen sowie Polyneuropathien nachweisbar (285).

Während im Rahmen dieser Studie keine Unterschiede zwischen Diabetikern und Nicht-Diabetikern untersucht wurden, haben Egi et al im Jahr 2008 versucht diesen Sachverhalt darzustellen. Dabei wurde deutlich, dass intensivpflichtige Patienten mit diagnostiziertem Diabetes mellitus im Gegensatz zu Nicht-Diabetikern keine klare Assoziation zwischen einer Hyperglykämie während dem Aufenthalt auf der

Intensivstation und der Sterblichkeitsrate zeigen. Insgesamt konnte, unabhängig von der mittleren Plasmaglukosekonzentration, bei den intensivpflichtigen Nicht-Diabetikern eine vierfach erhöhte Mortalitätsrate im Vergleich zum diabetischen Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Auch unter Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung der Patienten durch Hinzunahme des APACHE II Scores blieb dieses Ergebnis unverändert (76).

Ähnliche Erkenntnisse erbrachte auch die Studie von Krinsley et al. Darüber hinaus gelang dieser Forschungsgruppe der Nachweis, dass Nicht-Diabetiker bereits ab einer mittleren Glukosekonzentration von 7,8 mmol/l einen Anstieg der Mortalitätsrate aufwiesen, während dieser Effekt bei Diabetikern erst ab 10 mmol/l auftrat. Außerdem demonstrierten sie, dass der positive Effekt einer Insulintherapie auf die Mortalitätsrate, der bei den nicht-diabetischen internistischen und chirurgischen Intensivstationspatienten besonders deutlich nachzuweisen ist, bei Traumapatienten ausblieb (165).

Eine weitere Studie mit Intensivstationspatienten konnte zeigen, dass Nicht-Diabetiker, die eine Stress-Hyperglykämie aufwiesen, höhere „Sequential Organ Failure Assessment Scores“, eine längere Hospitalisierungsdauer sowie höhere Mortalitätsraten zeigten als diabetische Patienten (234).

Die internistischen Intensivstationspatienten zeigten im Gegensatz zu den chirurgischen keine klare Assoziation zwischen einer Hyperglykämie bzw. dem maximalen Glukosespiegel während der ersten 24 Stunden auf der Intensivstation und einer erhöhten Mortalitätsrate (92), (286).

Faktoren, die bei dieser Subgruppe einen besonders deutlichen Einfluss auf die Mortalitätsrate zeigten, waren der Punktwert des APACHE II Scores, eine Beatmungspflichtigkeit sowie das Vorliegen einer Laktatazidose oder einer ausgeprägten Hypoalbuminämie (92).

Van de Berghe et al gelang im Rahmen einer „posthoc“-Analyse der Nachweis einer Reduktion der Morbiditätsrate durch eine intensive Insulintherapie in der Gruppe rein internistischer Intensivstationspatienten. Eine Senkung der Mortalitätsrate war



allerdings nur bei den Patienten zu erkennen, die mindestens drei Tage auf der Intensivstation verbrachten und eine neu aufgetretene Hyperglykämie aufwiesen (286). Betrachtet man die chirurgischen und internistischen Intensivstationspatienten gemeinsam kann für die Diabetiker dieser großen Gruppe durch eine intensive Insulintherapie kein Überlebensvorteil festgestellt werden (287).

Im Rahmen mehrere Studien konnte nachgewiesen werden, dass akute Fluktuationen der Glukosekonzentrationen bei schwerkranken Patienten mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert sind, unabhängig von dem durchschnittlichen Plasmaglukosespiegel (73), (4), (64).

Sowohl repetitive akute Glukosefluktuationen als auch stabile Hyperglykämien stimulieren eine Überproduktion reaktiver Sauerstoffspezies unter anderem über eine Proteinkinase C-abhängige Aktivierung der NAD(P)H-Oxidase. Diese ausgeprägte oxidative Stressreaktion induziert einerseits die Apoptose von Endothelzellen und führt über diesen Mechanismus zu einer endothelialen Dysfunktion und stimuliert andererseits klassische intrazelluläre Signalwege, die zu einer Entstehung von chronischen Komplikationen der Hyperglykämie beitragen (232). Kurzzeitige Schwankungen des Blutzuckerspiegels scheinen eine besonders starke Erhöhung des oxidativen Stresses zu verursachen und somit das Auftreten von vaskulären Schäden und einer Atherosklerose deutlicher zu verstärken als konstant erhöhte Blutzuckerwerte (203), (231).

#### **1.3.4 Stress-Hyperglykämie bei kardialer Ischämie**

Bei der Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen einer akuten Hyperglykämie bei der Krankenhausaufnahme und der Mortalitätsrate bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt konnte im Rahmen einer Metaanalyse gezeigt werden, dass hyperglykämische Nicht-Diabetiker ein fast vierfach erhöhtes Risiko im Krankenhaus zu versterben aufweisen verglichen mit normoglykämischen nicht-diabetischen Patienten. Bei den Diabetikern hingegen fiel diese Erhöhung des Mortalitätsrisikos durch eine hyperglykämische Stoffwechsellage wesentlich geringer aus (relatives Risiko 1,7). Darüber hinaus gelang der Nachweis, dass eine Stress-Hyperglykämie bei

Nicht-Diabetikern mit einem erhöhten Risiko der Entwicklung einer Herzinsuffizienz sowie eines kardialen Schocks assoziiert ist (36), (180).

Dieses Ergebnis wurde fünf Jahre später in einer von Ainla et al veröffentlichten Studie bestätigt und präzisiert. Zum einen zeigte diese Studie eine deutlich erhöhte 180-Tage-Mortalitätsrate bei Herzinfarkt-Patienten mit einer Hyperglykämie, zum anderen konnte nachgewiesen werden, dass die Subgruppe der Nicht-Diabetiker mit Hyperglykämie besonders schlechte Überlebenschancen aufwiesen (2).

Eine weitere Forschungsgruppe wies nach, dass eine Stress-Hyperglykämie bei nicht-diabetischen Myokardinfarktpatienten sowohl einen Anstieg der 30-Tage-Mortalität als auch der Langzeitmortalität zur Folge hat, während sie bei den diabetischen Patienten lediglich zu einer Erhöhung der Langzeitmortalitätsrate führt (226).

Im Gegensatz dazu berichteten Ishihara et al von einem Anstieg der 30-Tage-Mortalität durch eine akute Hyperglykämie bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern gleichermaßen. Das Vorliegen eines Diabetes mellitus erhöhte darüber hinaus die Mortalitätsrate der folgenden drei Jahre, während die akute Hyperglykämie diesbezüglich ohne Einfluss blieb. Eine multivariate Analyse zeigte, dass eine Hyperglykämie als unabhängiger Prädiktor der 30-Tage Mortalität zu verstehen ist, jedoch die Langzeitmortalität nicht signifikant beeinflusst. Hingegen zeigte ein Diabetes mellitus keinen Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität, wies allerdings eine unabhängige Assoziation zur Langzeitmortalitätsrate auf (138).

Die Studie von Kosiborod et al zeigte wiederum andere Ergebnisse. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine Stress-Hyperglykämie bei nicht-diabetischen Patienten eine Erhöhung der 30-Tage-Mortalitätsrate zur Folge hat, dass jedoch dies auch für die diabetischen Patienten zutrifft sofern eine Glukosekonzentration von >240 mg/dl erreicht wird. Die Überlebensrate nach zwölf Monaten zeigte ähnliche Ergebnisse (163).

Zwei weitere Studien untersuchten die Auswirkung der akuten und chronischen Hyperglykämie auf die Krankenhaus-Mortalität bei diabetischen Patienten mit akutem Myokardinfarkt. Dabei konnte erneut gezeigt werden, dass erhöhte

Glukosekonzentrationen bei der Krankenhausaufnahme als unabhängige Prädiktoren der Krankenhaus-Mortalität bei diesem Patientenkollektiv zu werten sind. Allerdings zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen den HbA1c-Werten und der Mortalitätsrate (35), (115).

### **1.3.5 Stress-Hyperglykämie bei zerebraler Ischämie**

Im Rahmen einer Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass Nicht-Diabetiker mit deutlicher Stress-Hyperglykämie verglichen mit nicht-diabetischen normoglykämischen Patienten ein dreifach erhöhtes Mortalitätsrisiko nach Apoplex sowie einen deutlich erschwerten neurologischen Genesungsprozess aufweisen. Bei den diabetischen Schlaganfallpatienten war lediglich eine dezente Beeinflussung der Sterblichkeitsrate durch eine akute Hyperglykämie zu verzeichnen (relatives Risiko 1,3) (37).

Kes et al. zeigten im Rahmen einer Studie, dass eine prolongierte Stress-Hyperglykämie während der ersten 72 Stunden sowohl bei diabetischen als auch nicht-diabetischen Patienten mit einer erhöhten 28-Tage-Mortalität assoziiert war, wobei die Sterblichkeitsrate bei den Nicht-Diabetikern im Vergleich zu den Diabetikern etwas höher lag (relatives Risiko 1,7) (150).

Eine retrospektive Analyse von Schlaganfallpatienten ergab, dass Plasmaglukose-Konzentrationen von  $>10$  mmol/l bei der Krankenhausaufnahme, aber nicht das Vorliegen eines Diabetes mellitus, einen unabhängigen Prädiktor der Pflegebedürftigkeit nach einem Jahr darstellen (294).

Nicht-diabetische Patienten, die eine transiente Hyperglykämie aufwiesen, zeigten nicht nur erhöhte 30-Tage-Mortalitätsraten sondern schnitten bei der Beurteilung der Schwere des Apoplex auch wesentlich schlechter ab als Diabetiker oder normoglykämische Patienten. So wiesen Nicht-Diabetiker mit einem Serumglukosespiegel von  $>9,2$  mmol/l bei der Krankenhausaufnahme mehr als viermal häufiger schwere Schlaganfälle auf als normoglykämische Patienten. Allerdings konnte nachgewiesen werden, dass sich Nicht-Diabetiker von einem im Rahmen des Apoplex erworbenen neurologischen Defizit wesentlich besser erholen als Diabetiker. Bezüglich der 30-Tage-Mortalität zeigten sich keine Unterschiede zwischen Diabetikern und normoglykämischen Nicht-Diabetikern (266).

Farrokhnia et al wiesen im Jahr 2005 nach, dass die durchschnittliche Glukosekonzentration in den ersten Stunden nach einem Apoplex die 30-Tage-Mortalität stärker beeinflusst als der punktuell gemessene Wert bei der Krankenhausaufnahme. So erwies sich ein durchschnittlicher Plasmaglukosespiegel von  $>10,3$  mmol/l als Prädiktor für eine erhöhte 30-Tage-Mortalität bei diabetischen Schlaganfallpatienten, während bei Nicht-Diabetikern für diesen Effekt bereits durchschnittliche Konzentrationen von  $6,3$  mmol/l ausreichend waren (82).

### **1.3.6 Stress-Hyperglykämie im perioperativen Bereich**

Chirurgische Patienten entwickeln häufig eine Stress-Hyperglykämie ausgelöst durch die Traumata während eines operativen Eingriffs. Es hat sich im Laufe der Jahre gezeigt, dass Hyperglykämien das Auftreten von postoperativen Infektionen begünstigen und mit schlechteren Genesungsverläufen bei chirurgischen Patienten assoziiert sind. Als Ursache hierfür wird die Beeinträchtigung von Immunfunktionen und Entzündungsreaktionen durch Stress-Hyperglykämien angenommen, welches sich negativ auf den Heilungsprozess auswirkt (14).

Eine kürzlich veröffentlichte Studie hat sich speziell mit der Fragestellung beschäftigt, ob eine präoperativ ermittelte Hyperglykämie bei Nicht-Diabetikern signifikant als Marker für postoperative Komplikationen erachtet werden kann. Im Rahmen dieser Studie konnte demonstriert werden, dass bereits eine moderate Hyperglykämie ausreichend ist um das Risiko für postoperative Komplikationen erheblich zu steigern (301).

Dass sich eine strenge Kontrolle des Plasmaglukosespiegels im Rahmen einer intensiven Insulintherapie positiv auf den postoperativen Heilungsverlauf und die Überlebensrate von nicht-diabetischen chirurgischen Patienten auswirkt, konnte in einigen Studien nachgewiesen werden (285), (287), (308). Daraufhin untersuchten einige Forschungsgruppen, ob diese positiven Effekte der Insulintherapie auch bei Diabetikern zu erwarten sind. Jones et al demonstrierten im Rahmen einer Studie, dass eine post-operative Hyperglykämie nach der Anlage eines aortokoronaren Bypasses sowohl bei Diabetikern als auch bei Nicht-Diabetikern mit einer erhöhten Komplikations- und Mortalitätsrate assoziiert war und somit davon auszugehen ist, dass beide Gruppen von einer Insulintherapie profitieren (145). Darüber hinaus wiesen die Ergebnisse einer

prospektiven Studie eine Reduktion der Mortalität, der Krankenhausliegezeit und der Wundinfektionen im Operationsgebiet nach kardio- und thoraxchirurgischen Eingriffen durch eine dreitägige kontinuierliche intravenöse Insulintherapie („CII“-Therapie) bei diabetischen Patienten nach (98). Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, dass sich CII-Protokolle als Standardmaßnahme für die post-operative glykometabolische Kontrolle bei kardiochirurgischen Patienten etabliert haben (97). Jedoch birgt diese Therapiemaßnahme auch einige Risiken. Es konnte im Rahmen einer Metaanalyse nachgewiesen werden, dass perioperative Insulininfusionen zwar die Mortalitätsrate reduzieren aber gleichzeitig die Rate an Hypoglykämien erhöhen. Dieser Effekt zeigte sich bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern gleichermaßen (102).

Zusammenfassend kann also gesagt werden, dass sich eine Hyperglykämie bei diabetischen und nicht-diabetischen chirurgischen Patienten negativ auf den peri- und postoperativen Verlauf auswirken kann und daher therapiert werden sollte. Jedoch ist bei der Verabreichung von Insulininfusionen ein besonders vorsichtiges Vorgehen angezeigt um das Risiko für Hypoglykämien zu minimieren.

## **1.4 Therapieregimen der Stress-Hyperglykämie**

Akute Hyperglykämien gelten als gängige Phänomene unter den hospitalisierten Patienten und sind generell weder vorhersehbar noch vermeidbar (53), (80), (46), (281). Eine frühe Erkennung und therapeutische Intervention kann jedoch einer Persistenz sowie Exazerbation entgegenwirken. Um die negativen Auswirkungen der Stress-Hyperglykämie auf die Sterblichkeit sowie des Genesungsprozesses zu verhindern, wird eine Insulintherapie generell empfohlen (71). Trotz der eindeutig nachgewiesenen nachteiligen Effekte der Stress-Hyperglykämie, hat sich eine Therapie mit Insulininfusionen nicht immer als vorteilhaft erwiesen (69).

### **1.4.1 Vorteile einer intensiven Insulintherapie**

Van de Berghe et al haben im Jahr 2001 untersucht, ob sich eine intensive Insulintherapie mit dem Ziel einer permanenten Normoglykämie positiv auf die Prognose von intensivpflichtigen chirurgischen Patienten auswirkt. Es konnte im

Rahmen dieser Studie, die als „Leuven study“ weltweit vielfach zitiert wurde, nachgewiesen werden, dass sich eine intensive Insulintherapie mit Zielplasmaglukosespiegeln zwischen 80 und 100 mg/dl signifikant positiv auf die Mortalitäts-sowie Morbiditätsrate von intensivpflichtigen chirurgischen Patienten im Vergleich zur konventionellen Insulintherapie auswirkte. (Bei der konventionellen Therapieform erhielten die Patienten nur bei Plasmaglukosespiegeln von >215 mg/dl Insulininfusionen. Für diese Gruppe galten Zielblutzuckerspiegel von 180–200 mg/dl.)

Der Vorteil der intensiven Insulintherapie war besonders deutlich bei Patienten mit einer Liegezeit von mehr als fünf Tagen auf der Intensivstation, wobei sich eine Reduktion der Mortalitätsrate von ca. 10% erzielen ließ (von 20,2% auf 10,6%). Neben dem lebensrettenden Effekt, der sich besonders ausgeprägt an der Mortalitätsrate durch Multiorganversagen bei Sepsis zeigte, wirkte sich die intensive Insulintherapie auch auf die Inzidenz von Komplikationen positiv aus. So traten schwere nosokomiale Infektionen, akutes Nierenversagen, Leberfunktionsstörungen, „Critical-Illness-Polyneuropathie“, Muskelschwäche und Anämie signifikant seltener auf, was auch eine insgesamt kürzere intensivpflichtige Zeit zur Folge hatte.

Die intensive Insulintherapie ging mit einer dezent erhöhten Inzidenz von Hypoglykämien einher (verglichen mit der konventionellen Therapie). Jedoch waren diese Episoden nie mit klinisch relevanten Komplikationen assoziiert und ließen sich schnell und erfolgreich therapieren (285).

Während sich die „Leuven study“ auf die Analyse einer großen Gruppe chirurgischer Intensivstationspatienten beschränkte, konnte der positive Effekt der intensiven Insulintherapie mehrheitlich auch in anderen Subgruppen nachgewiesen werden. Beispielsweise untersuchten Krinsley et al im Jahr 2003 den Einfluss von Hyperglykämien auf die Mortalitätsrate von internistischen und chirurgischen Intensivstationspatienten. Dabei konnte demonstriert werden, dass sogar gering ausgeprägte Hyperglykämien während des Aufenthaltes auf der Intensivstation mit einem deutlichen Anstieg der Mortalitätsrate assoziiert waren. Die besten Überlebensraten waren bei Patienten mit durchschnittlichen Plasmaglukosekonzentrationen zwischen 80 und 99 mg/dl zu finden. Die Mortalitätsrate lag in dieser Gruppe bei nur etwa 10%. Jedoch stieg sie mit Zunahme

der mittleren Glukosekonzentration erheblich an, sodass eine massive hyperglykämische Stoffwechsellage mit einer Sterberate von ca. 43% assoziiert war. Zusätzlich zur Notwendigkeit der Aufrechterhaltung einer Normoglykämie ließ diese Studie noch eine weitere Schlussfolgerungen zu: Da sowohl der durchschnittliche als auch der maximale Plasmaglukosespiegel bei Patienten, die im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes verstarben, signifikant höher lagen als bei den Patienten die überlebten, könnte es von Vorteil sein, diese beiden Glukosewerte zusätzlich zum APACHE II Score zu bestimmen, um die Vorhersagekraft weiter zu steigern (164).

Eine „post hoc“-Analyse der „Leuven study“ konnte eine lineare Korrelation zwischen dem Ausmaß der Hyperglykämie und dem Mortalitätsrisiko aufdecken, die auch nach Berücksichtigung der Insulindosis und der Schwere der Erkrankung bestehen blieb. Patienten mit einer moderaten Hyperglykämie (110–150 mg/dl) zeigten ein niedrigeres Mortalitätsrisiko als solche mit einer deutlichen Hyperglykämie (150–200 mg/dl), allerdings ein höheres Risiko als die Patienten, die der Gruppe der intensiven Insulintherapie angehörten und dementsprechend dauerhaft normoglykämische Werte präsentierten (<110 mg/dl) (288).

Ähnlich verhielt es sich auch in Bezug auf die Morbiditätseffekte. Vor allem die Entwicklung einer „Critical-Illness-Polyneuropathie“ wies eine lineare Korrelation zu den Plasmaglukosespiegeln auf (284).

#### **1.4.2 Effekte einer Insulintherapie**

In der Literatur wird von vielfältigen positiven Effekten einer Insulintherapie bzw. einer strengen glykämischen Kontrolle berichtet, welche für den positiven Effekt auf die Mortalitätsrate verantwortlich gemacht werden können.

Erhöhte Plasmaglukosespiegel sind mit einem erhöhten Risiko von postoperativen Infektionen bei Diabetikern assoziiert (228), (98) und auch bei nicht-diabetischen Intensivstationspatienten konnte eine normoglykämische Stoffwechsellage durch Insulin die Rate an schweren nosokomialen Infektionen sowie lethalen Sepsis deutlich senken (285). Polymorphonukleäre neutrophile Dysfunktion (235), eine verminderte intrazelluläre bakterizide und opsonische Aktivität (236), (223) als Folge der Exposition gegenüber hohen Glukosekonzentrationen sowie eine nicht-enzymatische

Glykosylierung von Immunglobulinen (26) können für die erhöhte Inzidenz von Infektionen bei hyperglykämischen Patienten verantwortlich sein. Im Rahmen eines Tiermodells gelang der Nachweis, dass eine Normoglykämie durch Insulintherapie eine schützende Wirkung auf die Funktionen des angeborenen Immunsystems zeigt. So konnten beispielsweise die Monozyten ihre Fähigkeit zur Phagozytose und Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies bewahren (303).

Eine Insulintherapie zeigt darüber hinaus eine neuroprotektive Wirkung auf das periphere und zentrale Nervensystem (285). Hyperglykämische Stoffwechselsituationen sind mit einem erhöhten oxidativen Stress assoziiert. Dies kann zu einem Verlust von Schwannzellen und Neuronen führen und somit die Entstehung einer diabetischen Neuropathie begünstigen (295), (285). Eine Insulintherapie beugt zum einen der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies im Rahmen einer Hyperglykämie vor und zeigt zusätzlich auch eine direkte neuroprotektive Wirkung. Diese resultiert aus einem GABA-vermittelten neuroinhibitorischen Effekt (31). Eine Hemmung der astrozytären Wiederaufnahme von  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA) sowie eine Steigerung der Anzahl und Sensitivität der postsynaptischen GABA-Rezeptoren stellen dabei den entscheidenden molekularen Mechanismus dar (284). Die nachweisbar reduzierte Inzidenz von Krampfanfällen bei normoglykämischer Stoffwechselsituation im Rahmen einer Insulintherapie ist auf diesen Effekt zurückzuführen (284). Durch die reduzierte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies im Rahmen einer Insulintherapie kann eine Senkung der Inzidenz der „Critical-Illness Polyneuropathie“ erzielt werden, die sich gleichzeitig positiv auf die Dauer der Beatmungspflichtigkeit und Intensivpflichtigkeit auswirkt. Die protektive Wirkung der Insulintherapie auf das zentrale Nervensystem beruht unter anderem auf einer Senkung des intrakraniellen Drucks, was sich durch eine geringere Inzidenz von Krampfanfällen, Diabetes insipidus und in einer insgesamt verbesserten Rehabilitation äußert (284).

Die metabolischen Effekte von Insulin beschränken sich nicht auf die Kontrolle der Blutglukose, sondern tragen auch zu einer Normalisierung des Lipidprofils bei. Beeinträchtigungen des Fettstoffwechsels können sowohl bei diabetischen als auch bei intensivpflichtigen Patienten beobachtet werden und umfassen meist eine erhöhte Konzentration der Triglyzeride in Kombination mit erniedrigten Spiegeln des „high



density“- und „low density“-Lipoprotein-Cholesterins sowie des Gesamtcholesterins (108). Carpentier et al wies im Jahr 2002 nach, dass im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion die hepatische Produktion von Triglyzeriden und „very low density“ Lipoprotein-Cholesterin erhöht ist. Außerdem konnten deutliche Zytokin-abhängige Veränderungen der Protein- und Lipidzusammensetzungen der Lipoproteine nachgewiesen werden, die ihr atherogenes und inflammatorisches Potential erhöhen. So sind bei diesen Patienten vermehrt besonders kleine und dichte LDL-Partikel nachweisbar, die in Verdacht stehen ein stark proatherogenes Potential zu besitzen (40). Weitere proatherogene Wirkungen werden einer gesteigerten Aktivität der „Platelet Activating Factor Acetylhydrolase“ sowie der sekretorischen Phospholipase A(2), einer erhöhte Konzentration an Sphingolipid-reichen Lipoproteinen und einem verminderten „high-density“ Lipoproteincholesterin- Spiegel zugesprochen. Darüber hinaus sind Veränderungen von Proteinen, die mit dem HDL-Metabolismus assoziiert sind (beispielsweise der Cholesterol-Acyltransferase, des Cholesterol-Ester-Transferprotein oder der hepatischen Lipase) nachweisbar. Diese Modifikationen verursachen eine Verminderung der antioxidativen Fähigkeit sowie eine Einschränkung des reversen Cholesterintransport-Mechanismus von HDL, was seine anti-atherogene Wirkung schwächt (151). Mesotten et al gelang der Nachweis, dass sich durch eine Insulintherapie eine fast vollständige Normalisierung der Hypertriglyzeridämie sowie ein deutlicher Anstieg, jedoch keine Normalisierung, der Spiegel von „high density“- und „low density“-Lipoprotein-Cholesterin erzielen lassen. Ein großer Anteil der positiven Effekte auf die Mortalität- und Morbiditätsrate durch Insulin werden der Therapie der Dyslipidämie zugesprochen (200).

Sowohl bei Diabetikern als auch bei der intensivpflichtigen Patienten stellt sich eine erhöhte Gerinnungsneigung als gängige Komplikation dar (41), (34). Dieser Hyperkoagulationsstatus spielt vermutlich eine bedeutsame Rolle bei der Entstehung von Organversagen bei Intensivstationspatienten. Eine vaskuläre endotheliale Dysfunktion (310), eine erhöhte Konzentration an bestimmten zirkulierenden Gerinnungsfaktoren (38), eine erhöhte Thrombozytenaktivierung (133) sowie eine Hemmung des fibrinolytischen Systems (38) werden als mögliche Ursachen für die Gerinnungsneigung diskutiert. Im Rahmen von Studien konnte gezeigt werden, dass diabetische Patienten eine erhöhte Faktor VIII-Aktivität sowie eine verminderte

Konzentration an Antithrombin-III aufwiesen. Hughes et al gelang der Nachweis eines senkenden Effekts einer Insulintherapie auf die Konzentration von Antithrombin-III und die Aktivität des Gerinnungsfaktor VIII, was dem Hyperkoagulabilitätsstatus entgegenwirkt (133).

In der Literatur wird außerdem von einer anti-inflammatorischen Wirkung des Insulins berichtet. Die entzündungshemmende Wirkung konnte durch einen signifikant geringeren Anstieg der Konzentration des C-reaktiven Proteins sowie des Mannose-bindenden Lektins bei Patienten, die eine intensive Insulintherapie erhielten, nachgewiesen werden (116, 285). Eventuell ist die anti-inflammatorische Wirkung von Insulin auf eine Suppression von Signalwegen, die von NF- $\kappa$ B reguliert werden, zurückzuführen. Dies beeinflusst unter anderem die Produktion von inflammatorischen Zytokinen (beispielsweise TNF- $\alpha$  und Makrophagen-Migrations-inhibierender-Faktor (MIF)) sowie die Bildung von Superoxiden (56), (303).

Darüber hinaus zeigt Insulin auch eine direkt anti-apoptotische Wirkung (144). Der damit assoziierte Signalweg beinhaltet Phosphoinositid-3-Kinasen, Proteinkinase B und Phosphorylierungen der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (103). Bislang konnte nicht nachgewiesen werden, ob diese direkten Effekte des Insulins, die sich in der Reperusionsphase nach Myokardinfarkt kardioprotektiv auswirken auch für die generell beobachtete organoprotektive Wirkung der Insulintherapie verantwortlich gemacht werden können (289).

Im Rahmen von Studien konnte ein renoprotektiver Effekt einer intensiven Insulintherapie bei intensivpflichtigen Patienten nachgewiesen werden. Die Inzidenz einer Niereninsuffizienz konnte durch eine strenge glykämische Kontrolle signifikant gesenkt werden. Als mögliche Erklärungen für den renoprotektiven Effekt sind zum einen eine direkt schützende Wirkung des Insulins auf die Nierenfunktion und ein indirekt protektiver Effekt durch das Verhindern bzw. die zeitige Therapie einer Glukotoxizität im Rahmen von Hyperglykämien zu nennen. Hyperglykämien begünstigen eine gesteigerte Expression der induzierbaren Isoform der NO-Synthase über die Aktivierung von NF- $\kappa$ B. Schetz et al gelang im Rahmen ihrer Studie zum einen der Nachweis einer signifikanten Assoziation zwischen erhöhten NO-Spiegeln und dem

Auftreten eines akuten Nierenversagens sowie zum anderen der einer senkenden Wirkung des Insulins auf die Expression der induzierbaren Isoform der NO-Synthase. Dies könnte zumindest zum Teil den renoprotektiven Effekt der intensiven Insulintherapie erklären (248). Außerdem konnte im Rahmen dieser Studie nachgewiesen werden, dass der renoprotektive Effekt eng mit der Normalisierung des LDL-Spiegels durch Insulin assoziiert war. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass eine Insulintherapie zu einer Reduktion der endothelialen Aktivierung beiträgt, was an einer gesenkten Konzentration entsprechender Marker (ICAM-1 und E-Selectin) zu erkennen ist (179). Eine exzessive endotheliale Aktivierung kann zu einer beeinträchtigten Mikrozirkulation führen und die daraus resultierende zelluläre Hypoxie kann wiederum das Risiko eines Organversagens erhöhen.

#### **1.4.3 Nachteile der intensiven Insulintherapie**

Der initiale Enthusiasmus bezüglich der Erkenntnisse der Leuven Studie relativierte sich durch das Erscheinen von zahlreichen Folgestudien, die die Risiken der Hypoglykämien, die im Rahmen einer intensiven Insulintherapie gehäuft auftraten, demonstrierten (309), (84), (13), (60).

So konnte im Rahmen einer großen randomisierten und kontrollierten Studie mit Intensivstationspatienten, die die Wirkung der konventionellen (Zielwert des Plasmaglukosespiegels <180 mg/dl) mit der der intensiven Insulintherapie (Zielwert des Plasmaglukosespiegels zwischen 81-108 mg/dl) verglich, eine gesteigerte Mortalitätsrate (27,5% im Vergleich zu 24,9%) sowie eine deutlich erhöhte Inzidenz von schweren Hypoglykämien (6,8% im Vergleich zu 0,5%) bei den Patienten, die eine strenge glykämische Kontrolle erhielten, nachgewiesen werden (84).

Die Expertenteams bewerteten das Auftreten von Hypoglykämien einheitlich als eine zu vermeidende Komplikation der Insulintherapie (77), (213). Im Rahmen von Studien konnte nachgewiesen werden, dass schon eine milde Hypoglykämie mit Glukosewerten zwischen 71 mg/dl und 80 mg/dl bei Intensivstationspatienten mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert war. Je schwerer die hypoglykämische Episode ausfiel desto höher stellte sich auch die allgemeine Mortalitätsrate dar. Es konnten zusätzlich erhöhte Mortalitätsraten durch kardiovaskuläre Komplikationen sowie

Infektionen im Rahmen einer Hypoglykämie nachgewiesen werden (77). In einer retrospektiven Datenanalyse konnte demonstriert werden, dass ein Diabetes mellitus, die Höhe des APACHE II Scores, eine strenge glykämische Kontrolle sowie das Vorliegen eines septischen Schocks, einer Niereninsuffizienz oder einer Beatmungspflichtigkeit unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer schweren Hypoglykämie mit Plasmaglukosespiegel von <40 mg/dl darstellten. Selbst eine einzelne hypoglykämische Episode dieses Ausmaßes war bereits mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. In der Gruppe der hypoglykämischen Patienten erwiesen sich der APACHE II Score und die Beatmungspflichtigkeit als unabhängige Prädiktoren der Mortalität (167). Eine andere retrospektive Studie untersuchte die Auswirkung von hypoglykämischen Episoden bei diabetischen nicht-intensivpflichtigen Patienten. Dabei konnte gezeigt werden, dass Hypoglykämien bei diesem Patientenkollekt mit einer verlängerten Hospitalisierungsdauer sowie einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert waren. Bei moderaten Hypoglykämien mit Glukosespiegeln zwischen 41 mg/dl und 70 mg/dl zeigten sich diese Effekte weniger deutlich als bei schweren hypoglykämischen Episoden (213).

Auch im perioperativen Bereich gestaltete es sich aufgrund der unklaren Datenlage als schwierig eine klare Empfehlung für eine strenge glykämische Kontrolle auszusprechen. Einerseits konnte nachgewiesen werden, dass eine ausgeprägte intraoperative Hyperglykämie während bestimmter Eingriffe schädliche Wirkung zeigen kann (218). Andererseits gilt eine strenge intraoperative glykämische Kontrolle aufgrund des gehäuften Auftretens von Hypoglykämien als umstritten, obwohl sie nachweislich mit einer Reduktion der Mortalitätsrate assoziiert ist (102). Da eine präoperative Glukotoxizität im Rahmen einer Hyperglykämie sowohl die postoperative glykämische Kontrolle enorm erschweren kann als auch das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko von chirurgischen Patienten erhöht, sollte die präoperative Einstellung des Glukosestoffwechsels besondere Berücksichtigung finden (214).

#### **1.4.4 Mögliche Ursachen für gegensätzliche Studienergebnisse**

Mögliche Erklärungen dafür, dass der Effekt einer intensiven Insulintherapie in einen Fall als positiv und im anderen Fall als negativ bewertet wurde, könnten sowohl uneinheitliche Definition von „Hypoglykämie“ sowie „Hyperglykämie“ als auch die

Problematik der exakten Ermittlung der Plasmaglukosespiegel darstellen (153). Darüber hinaus unterscheiden sich auch die Zielglukosewerte der Kontrollkohorten, sodass die Studien oftmals nicht direkt miteinander vergleichbar sind (256). Eine weitere Ursache für die uneinheitlichen Effekte der Insulintherapie könnte eine fehlende Berücksichtigung der negativen Wirkung der Blutzuckerspiegelschwankungen auf die Mortalitätsrate darstellen (74), (4), (64), (166). Im Rahmen von mehreren Studien konnte eine nachteilige Wirkung von Schwankungen des Plasmaglukosespiegels auf die Überlebensrate von Intensivstationspatienten belegt werden, wobei eine besonders schädliche Wirkung bei hyperglykämischen Nicht-Diabetikern zu verzeichnen war (80). Die glykämische Variabilität wurde in den meisten Studien als Standardabweichung der Glukosewerte definiert, jedoch fanden zum Teil auch andere Kriterien ihre Anwendung (beispielsweise größte Amplitude der Glukoseschwankung oder glykämischer Labilitätsindex (4), (253)). Alle Studien belegten allerdings eine unabhängige Assoziation zwischen der glykämischen Variabilität und der Mortalität im Krankenhaus. Dies traf für septische Patienten und Intensivstationspatienten gleichermaßen zu. Es konnte hingegen im Rahmen von prospektiven Studien keine Senkung der Mortalitätsrate durch die Anwendung von speziellen Maßnahmen, die lediglich die Schwankungen der Glukosespiegel vermindern, nachgewiesen werden (71).

#### **1.4.5 Aktuelle Empfehlungen**

Als Reaktion auf die wachsenden Bedenken durch die zunehmenden Hinweise auf Gefahren, die mit einer intensiven Insulintherapie assoziiert sind, veröffentlichte die „American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE)“ und die „American Diabetes Association (ADA)“ im Jahr 2009 aktualisierte Empfehlungen für die glykämische Kontrolle von hospitalisierten Patienten (202). Unter besonderer Betonung einer vernünftigen, erzielbaren und sicheren glykämischen Kontrolle wurden neue Zielwerte der Glukosekonzentrationen veröffentlicht. Demnach sollten für Intensivstationspatienten Blutzuckerspiegel zwischen 140 und 180 mg/dl und auf Normalstation Werte im Bereich 100 bis 180 mg/dl angestrebt werden.

Im Rahmen dieser korrigierten Richtlinien wurde deutlich, dass das Erzielen einer Normoglykämie nicht mehr als erstrebenswert gilt, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis der

intensiven Insulintherapie durch das Auftreten von Hypoglykämien zu oft ungünstig ausfällt.

Bei intensivpflichtigen Patienten gelten Insulininfusionen als Mittel der Wahl, da das intravenöse Insulin als sehr effektiv gilt und stets dem aktuellen Bedarf angepasst werden kann. Jedoch bedarf diese Applikationsform einer strengen Überwachung durch geschultes Personal. Kontinuierliche Insulininfusionen decken den Großteil des täglichen Bedarfs effektiv ab, jedoch ist meist die zusätzliche Verabreichung von subkutanem Kurzzeitinsulin nötig um Schwankungen des Plasmaglukosespiegels beispielsweise bei Kohlenhydrataufnahme vorzubeugen. Darüber hinaus sollte eine kontinuierliche Anpassung der Insulintherapie entsprechend der sich ändernden Nahrungsaufnahme während des stationären Aufenthaltes erfolgen (71). Da die Blutglukosespiegel und somit auch das Auftreten einer Hyperglykämie bei Intensivstationspatienten einem zirkadianem Rhythmus folgt, sind regelmäßige Messungen im Tagesverlauf nötig um die zirkadianen Schwankungen und den daraus resultierenden unterschiedlichen Insulinbedarf zu berücksichtigen. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wiesen Egi et al nach, dass der Blutzuckerspiegel bei Intensivstationspatienten vor allem morgens zwischen 05:30 Uhr und 06:30 Uhr deutlich unter dem 24-Stunden-Durchschnittswert lag (75).

Die Verabreichung von intravenösem Insulin erfordert ein sorgfältiges und geübtes Vorgehen und sollte unter Berücksichtigung bestimmter Algorithmen erfolgen. Beispielsweise konnte nachgewiesen werden, dass die Anwendung von computer-gestützten Protokollen eine sichere und effiziente glykämische Kontrolle mit einer geringeren Hypoglykämierate ermöglicht (297), (259). Reed et al konnten darüber hinaus eine signifikante Senkung der Mortalitätsrate bei Intensivstationspatienten durch die Anwendung von Protokollen bei der Durchführung der Insulintherapie aufzeigen (237).

Bei nicht-intensivpflichtigen hospitalisierten Patienten wird im Rahmen der glykämischen Kontrolle überwiegend subkutanes Insulin verabreicht (255), (71). Es hat sich als vorteilhaft erwiesen nach einer initialen intravenösen Insulintherapie auf der

Intensivstation noch vor dem Transfer auf die Normalstation eine Umstellung auf die subkutane Applikationsform durchzuführen (249).

#### **1.4.6 Mögliche Maßnahmen zur Verbesserung der glykämischen Kontrolle**

Die Effektivität und die Sicherheit einer Insulintherapie im Rahmen einer intensiven glykämischen Kontrolle hängen eng mit den Möglichkeiten einer exakten Ermittlung bzw. einer kontinuierlichen Überwachung des Plasmaglukosespiegels zusammen (153). Im Rahmen von Studien konnte nachgewiesen werden konnte, dass der Glukosespiegel im kapillären Vollblut stark mit der Plasmaglukosekonzentration korreliert und zudem leicht durchführbar ist (148). Jedoch existieren bei Intensivstationspatienten viele Faktoren, die das kapilläre Messergebnis verfälschen können, wie beispielsweise eine Anämie oder Hypotension (70). Somit scheint die Ermittlung des Plasmaglukosespiegels im venösen Blut die zuverlässigste praktikable Methode zu sein (262).

Durch eine kontinuierliche Echtzeit-Plasmaglukosemessung der interstitiellen Glukosespiegel könnte eine Reduktion der Frequenz, in der Blutentnahmen erfolgen müssen, erzielt werden. Auch könnte sie in Zukunft als Frühwarnsystem für Hypo- und Hyperglykämien fungieren (58), (57), (146). Jedoch gilt die subkutane Messung der interstitiellen Glukosekonzentration als sehr fehleranfällig und eignet sich daher nur als zusätzliche Maßnahme zur regelmäßigen Ermittlung des Blutglukosespiegels im venösen Blut (230). Holzinger et al konnten im Rahmen ihrer Studie zeigen, dass das Auftreten von Hypoglykämien durch die kontinuierliche Echtzeit-Glukoseüberwachung reduziert werden konnte. Jedoch ließ sich insgesamt keine verbesserte glykämische Kontrolle im Vergleich zu einer protokoll-gestützten intensiven Insulintherapie darstellen (128). Zusätzlich zu einer kontinuierlichen Überwachung des Glukosespiegels kann auch der Einsatz von computergestützten Insulin- Dosierungsmöglichkeiten („computer-directed intravenous insuline system“) zu einer Verbesserung der Sicherheit der glykämischen Kontrolle im Rahmen einer Insulintherapie beitragen (59).

#### **1.5 Zielsetzung und Fragestellung**

Ziel der Dissertation war es eine Assoziation zwischen erhöhten HbA1c-Werten bei der Aufnahme auf die Intensivstation und einer gesteigerten Mortalitätsrate der

Intensivstationspatienten zu untersuchen. Darüber hinaus wurde angestrebt diesen Zusammenhang sowie den möglichen Einfluss anderer Faktoren, die zu einer erhöhten Sterblichkeit führen könnten, näher zu untersuchen. Um dieser Zielsetzung gerecht zu werden, wurden drei Formen der Inferenzstatistik eingesetzt (Mittelwertvergleiche, Kaplan-Meier-Verfahren, Cox-Regressionsanalyse). Das Patientenkollektiv umfasste 1005 Intensivstationspatienten des McGill University Health Centers in Montreal vom Zeitraum Juni 2011 bis Juni 2012.

Folgende Fragestellungen wurden untersucht:

Im Rahmen von deskriptiver Statistik und Mittelwertvergleichen:

- 1.) Wie ist die grundsätzliche Zusammensetzung des Patientenkollektivs?
- 2.) Weisen die unterschiedlichen Subgruppen des Patientenkollektivs unterschiedliche Mortalitätsraten auf?
- 3.) Wie hoch ist die Prävalenz eines Diabetes mellitus bzw. Prädiabetes im Patientenkollektiv und wie hoch ist der prozentuale Anteil nicht diagnostizierter Fälle?
- 4.) Wie fällt die Verteilung und Ausprägung bestimmter Variablen im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % und Patienten mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % aus?
- 5.) Besteht eine signifikante Assoziation zwischen erhöhten HbA1c-Werten bei der Aufnahme auf die Intensivstation und einer gesteigerten Mortalitätsrate?
- 6.) Besteht eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten eines akuten Nierenversagens und einer gesteigerten Mortalitätsrate?



Im Rahmen eines univariaten Analyseverfahrens:

- 1.) Weisen Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % eine kürzere mittlere Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Intensivstationsaufnahme auf als Patienten mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  %?
- 2.) Weisen die unterschiedlichen Subgruppen des Patientenkollektivs unterschiedliche mittlere Überlebenszeiten auf?
- 3.) Weisen septische Patienten eine signifikant kürzere mittlere Überlebenszeit auf als nicht-septische Patienten?

Im Rahmen eines multivariaten Analyseverfahrens:

- 1.) Besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen dem Vorliegen diabetischer HbA1c-Werte und einer Erhöhung der Mortalitätsrate?
- 2.) Welche Faktoren haben signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate?
- 3.) Wie wirken sich der HbA1c-Wert und andere potentielle Einflussfaktoren bei internistischen Patienten auf die Mortalitätsrate aus?
- 4.) Zeigen die potentiellen Einflussfaktoren eine unterschiedliche Wirkung bei Patientengruppen mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % und Patientengruppen mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  %?

## **2. Material und Methoden**

Bei dieser prospektiven, observationalen Studie erstreckte sich das Zeitfenster der Patientenrekrutierung über insgesamt ein Jahr (Juni 2011 bis Juni 2012). Jährlich kommt es zu ca. 2500 Aufnahmen auf die Intensivstation des McGill University Health Centers, sodass sich das Patientenkollektiv von 1005 Patienten in dem vorgesehenen Zeitraum erzielen ließ.

Da es sich um eine nicht-interventionelle Beobachtungsstudie handelte, die ausschließlich den HbA1c- Laborwert der Patienten sowie den Krankheitsverlauf auf der Intensivstation betrachtet, ohne Durchführung zusätzlicher Tests oder Prozeduren, ist keine Einwilligungserklärung der Patienten notwendig. Der Ethikantrag wurde rechtzeitig beim „Research Ethics Office“ des McGill University Health Centers eingereicht und angenommen.

### **2.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Es wurden sowohl intensivpflichtige Patienten des Montreal General Hospitals als auch des Royal Victoria Hospitals innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation in die Studie aufgenommen. Patienten mit bekannten Hämoglobinopathien sowie Patienten, die innerhalb der ersten 48 Stunden zwei oder mehr Erythrozytenkonzentrate erhalten haben, wurden aufgrund einer möglichen Beeinflussung des HbA1c-Wertes von der Studie ausgeschlossen (158). Da gemäß des primären Endpunktes der Studie ein zeitnah zur Aufnahme auf die Intensivstation erhobener HbA1c-Wert die Voraussetzung dafür bildete an dieser Studie teilnehmen zu können, mussten alle Patienten, bei denen bei der Sichtung der Behandlungsdokumente und auch nach Nutzung des Krankenhausinformationssystems OASIS dieser Wert nicht ermittelt werden konnte, von der Studie ausgeschlossen werden.

### **2.2 Prozess der Datenerhebung**

Primäre und sekundäre Endpunkte der Studie wurden im Rahmen einer Analyse der Behandlungsdokumente erhoben. Zur Erleichterung dieses Prozesses erfolgte zunächst

die Erstellung eines Fragebogens, der alle für die Studie benötigten Kriterien umfasste. Nach Beantragung der Patientenakten, die dem Behandlungszeitraum entsprachen, in dem die Patientenrekrutierung für die Studie stattgefunden hatte und nach Überprüfung des Vorhandenseins eines für diesen Zeitraum aktuellen HbA1c-Wertes des Patienten im computergesteuerten Krankenhausinformationssystem, erfolgte die Sichtung der Akten in der „Research Area“ des Archivs des Montreal General Hospitals bzw. die Entgegennahme und der Transport der Patientenakten in das Büro des „Research Elective Student“ im Royal Victoria Hospital. Insgesamt waren an der Datenerhebung im Verlauf zwei Medizinstudenten und eine Operationstechnische Assistentin beteiligt. Zunächst wurden die benötigten Kriterien parallel zur Sichtung der Behandlungsdokumentation (Anamnesebogen, Dokumentation der Ärzte, Pflegedokumentation, Konsile, Laborausdrucke) handschriftlich auf dem Fragebogen notiert und die entsprechenden Laborparameter, falls diese nicht in den Patientenakten zu finden waren, später über das computergesteuerte Krankenhausinformationssystem OASIS („Organization for the Advancement of Structured Information Standards“) ermittelt und nachgetragen. Die Erfassung der Krankenhausmortalität, die den primären Endpunkt unserer Studie darstellte, sowie die Krankenhausaufenthaltsdauer und andere sekundäre Endpunkte waren im Rahmen der Analyse der Behandlungsdokumente möglich. Die Mortalitätsraten nach Entlassung aus dem Krankenhaus konnten mit Hilfe von Patientenakten von späteren Krankenhausaufenthalten sowie durch das Vorhandensein von Laborwerten, die im Rahmen von Kontrollterminen entstanden sind, erhoben werden. Durch die Ermittlung des HbA1c-Wertes im Vollblut bei Aufnahme auf die Intensivstation konnte die Prävalenz von Prädiabetes (HbA1c-Wert 6,0- 6,4 %) und Diabetes (HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  %) im intensivpflichtigen Patientenkollektiv erfasst werden (sekundärer Endpunkt).

### **2.3 Dokumentation und Datenverarbeitung**

Die Dokumentation der erfassten Daten erfolgte unter Anwendung von Microsoft Office Access 2007 (Microsoft, Redmont, Washington, USA) in einer dafür angelegten Datenbank. Eine sichere Datenverwahrung im Sinne des Schutzes der Privatsphäre der

Patienten wurde über die Nutzung von eindeutigen Identifikationsnummern gewährleistet.

## **2.4 Datenbasis der Studie**

Die für die Studie bedeutsamen Informationen umfassten unter anderem: Diagnose, die zur Aufnahme auf die Intensivstation führte, Geschlecht, Alter, Größe in cm, Gewicht in kg und Body-Mass Index in  $\text{kg/m}^2$ . Darüber hinaus waren folgende Laborparameter von besonderer Wichtigkeit, die sich alle auf den Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation bzw. die folgenden 24 Stunden bezogen: C-reaktives Protein in mg/l, HbA1c-Wert im Vollblut in %, Plasmaglukosespiegel (Nüchtern-Glukosekonzentration bzw. Gelegenheitsglukosekonzentration) in mmol/l sowie die Blutfettwerte in mg/dl (Gesamtcholesterin, „low-density“ Lipoproteincholesterin (LDL), „high-density“ Lipoproteincholesterin (HDL) und Triglyzeridspiegel). Des Weiteren wurden alle Laborparameter bestimmt, die zur Ermittlung des APACHE II Scores (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) benötigt wurden, sowie der entsprechende Punktwert errechnet.

Weitere Informationen, die für diese Studie von Interesse waren und bei Aufnahme der intensivpflichtigen Patienten erhoben wurden, sind ein vorbekannter Diabetes mellitus Typ I oder II, die Diagnose, die zur Krankenhausaufnahme führte, internistische Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, chronische Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit, COPD („chronic obstructive pulmonary disease“), akute oder chronische Niereninsuffizienz mit/oder Dialysepflichtigkeit, HIV-Infektion oder andere Beeinträchtigungen des Immunsystems, Fettstoffwechselstörungen, hepatische Insuffizienz sowie Virushepatitis), aktive Malignome wie bspw. hämatologische Neoplasien, vaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt bzw. Apoplex in der Vergangenheit, frühere Operationen wie z.B. die Anlage eines aortokoronaren Bypasses, Raucherstatus und die prästationäre Medikation, sofern diese die Einnahme von Immunsuppressiva (Glukokortikoide, Mycophenolatmofetil, Tacrolimus), orale Antidiabetika (Biguanide, Sulfonylharnstoffe, Glinide), Lipidsenker (Statine) oder eine subkutane Insulintherapie beinhaltete.

Darüber hinaus wurden die Liegezeit auf der Intensivstation inklusive des Verlaufs des Blutzuckerspiegels anhand von vierstündlichen Messungen, die Dauer der Beatmungspflichtigkeit während des gesamten Krankenhausaufenthaltes, die Anzahl der im Krankenhaus verabreichten Insulineinheiten (sowohl subkutan als auch intravenös) sowie die Menge an verabreichten Erythrozytenkonzentraten erfasst. Ebenfalls waren die Applikation von kreislaufstabilisierenden Medikamenten (Dopamin, Dobutamin, Norepinephrin, Epinephrin, Vasopressin oder Milrinon), die Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts und währenddessen aufgetretene Komplikationen (wie akutes Nierenversagen, Herzstillstand, Multiorganversagen, Aspiration sowie Exitus letalis) für diese Studie von besonderer Wichtigkeit. Es wurden im Nachhinein die durchschnittlichen Glukosekonzentrationen der ersten 72 Stunden sowie auch separat die Durchschnittswerte des ersten, zweiten und dritten Tages errechnet. Außerdem wurden täglich die minimalen und maximalen Glukosespiegel sowie die verabreichten Insulineinheiten notiert. In dieser Studie galt die Standardabweichung der Glukosewerte als Definition für die glykämische Variabilität.

Intensivstationspatienten erhielten eine intravenöse Insulintherapie, während auf den Normalstationen eine subkutane Applikation erfolgte. Die generellen Richtwerte des McGill University Health Centers bezüglich der anzustrebenden Plasmaglukosekonzentrationen lagen bei Intensivstationspatienten bei  $<8$  mmol/l und bei nicht-intensivpflichtigen Patienten bei  $<10$  mmol/l.

## **2.5 Ermittlung und Funktion des Morbiditätsscores**

Da im Rahmen von Studien belegt werden konnte, dass die Ermittlung des „APACHE II Scores“ eine Aussage bezüglich der Schwere der Gesundheitsbeeinträchtigung und folglich auch eine Einschätzung des Mortalitätsrisikos von Intensivstationspatienten ermöglicht, wurde er auch in dieser Studie eingesetzt (154), (155). Dieser Morbiditätsscore ist ursprünglich auf William A. Knaus zurückzuführen („Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Score“) und wurde im Jahre 1985 leicht modifiziert. Seitdem findet er als „APACHE II Score“ breite Anwendung. Bei der Berechnung des Scores werden die Punktesummen aus drei verschiedenen Kategorien

berücksichtigt: „Acute Physiology Score“, „Age Points“ und „Chronic Health Points“. Die Ermittlung des „Acute Physiology Score“ erfolgte anhand der jeweils ungünstigsten Werten, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation erhoben werden konnten und umfasste folgende Laborwerte und Vitalparameter: Körperkerntemperatur in °C, mittleren arteriellen Druck (MAP) in mmHg, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierung ( $\text{FiO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ;  $\text{AaDO}_2$ )), pH arteriell, Natrium in mmol/l, Kalium in mmol/l, Kreatinin in mg/dl, Hämatokrit in %, Leukozytenanzahl in  $\times 10^3/\text{ml}$  und Punktesumme der Glasgow Coma Scale. Je nach ermittelten Parametern wurden für jedes Kriterium null bis vier Punkte vergeben, wobei bei Vorliegen eines akuten Nierenversagens, der Punktwert der entsprechend des Kreatinin-Wertes vergeben wurde, verdoppelt werden musste. Der neuronale Status wurde durch Bildung der Differenz zwischen 15 Punkten (Minuend) und dem aktuellen Punktwert der Glasgow Coma Scale (Subtrahent) mit in die Berechnung des „Acute Physiology Score“ einbezogen (15 Punkte - aktueller GCS). Weitere für die Berechnung des APACHE II Scores benötigte Kriterien sind Patientenalter (das mit null bis sechs „Age points“ bei der Berechnung des APACHE II Scores gewichtet ist) sowie Kriterien zur Ermittlung des „Chronic Health Scores“. Dabei soll das Vorhandensein von hepatischen, kardiovaskulären, respiratorischen und renalen Insuffizienzen sowie ein eingeschränkter Immunstatus durch entsprechende Punktevergabe berücksichtigt werden (z.B. Leberzirrhose, chronische Herzinsuffizienz (NYHA IV), chronische restriktive/obstruktive oder gefäßbedingte Erkrankungen, die mit einer schweren Einschränkung bei leichten Aufgaben einhergehen, chronische Hypoxie/Hyperkapnie, schwere pulmonale Hypertension ( $>40$  mmHg) oder Beatmungspflichtigkeit, chronische Dialyse, Immunsuppression/Chemotherapie/Bestrahlung, Vorliegen von Erkrankungen, die mit einer Immunschwäche einhergehen (z.B. Leukämie, Lymphom, AIDS)). Darüber hinaus ist eine Unterteilung der Patienten in nicht-operierte Patienten, postoperative Patienten nach Notoperationen und postoperative Patienten nach Elektivoperationen für die Ermittlung des korrekten APACHE II Scores (0 bis 71 Punkte) nötig (105). Eine hohe Punktesumme ist mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Beispielsweise geht ein Punktescore von  $>34$  mit einer „in-hospital“ Mortalitätsrate von 85 % einher (154), (105).

The APACHE II Severity of Disease Classification System

Physiologic Variable	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperature - rectal (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-38.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	≤29.9
Mean Arterial Pressure (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Heart Rate	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Respiratory Rate (nonventilated or ventilated)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxygenation (mmHg)	a	≥500	350-499	200-349	<200				
a. FiO <sub>2</sub> > 0.5 use A-aDO <sub>2</sub>	b				> 70	61-70		55-60	<55
b. FiO <sub>2</sub> < 0.5 use PaO <sub>2</sub>									
Arterial pH	≥7.7	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Serum Sodium (mmol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Serum Potassium (mmol/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Serum Creatinine (mg/dl, Double point score for acute renal failure)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrit (%)	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
White Blood Count (in 1000/mm <sup>3</sup> )	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
Glasgow-Coma-Scale (GCS)	Score = 15 minus actual GCS								
Serum HCO <sub>3</sub> (venous, mmol/l, use if no ABGs)	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15
A = Total Acute Physiology Score APS	Sum of the 12 individual variable points								
B = Age Points	C = Chronic Health Points								
≤44 years 0 points	If the patient has a history of severe organ system insufficiency or is immunocompromised assign points as follows:  a. For nonoperative or emergency postoperative patients – 5 points b. For elective postoperative patients – 2 points								
45-54 years 2 points									
55-64 years 3 points									
65-74 years 5 points									
≥75 years 6 points									
APACHE II Score = Sum of A (APS points) + B (Age points) + C (Chronic Health points)									

Abbildung 10. APACHE II Score  
Modifiziert nach (154)

Die Berechnung der Punktesumme des Morbiditätsscores erfolgte nach Eingabe der entsprechenden Laborwerte, Vitalitätsparameter und anamnestische Angaben in die vorgefertigte Eingabe-Maske von Microsoft Access durch eine integrierte Sonderfunktion (Berechnungsfunktion).

## 2.6 Ermittlung des HbA1c-Wertes

Die Bestimmung des HbA1c-Wertes erfolgte im Rahmen dieser Studie mittels einer Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC, „High Pressure Liquid Chromatography“). Diese Methode wurde im Rahmen des „National Glycohemoglobin

Standardization Program“ zertifiziert und gilt somit als international anerkanntes Verfahren (188). Es handelt sich dabei um ein chromatographisches Trennverfahren, das sich in den 60er Jahren aus der Säulenchromatographie entwickelt hat. Sie wird eingesetzt um ein Stoffgemisch in einer Säule zwischen einer stationären und einer mobilen Phase in seine einzelnen Komponenten aufzutrennen. Bei der stationären Phase handelt es sich um festes, poröses Material, das aus kleinen Teilchen besteht. Die mobile Phase, besteht aus einem Lösungsmittelgemisch, das bei der Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit hohem Druck durch die Säule gepresst wird. Dies erklärt, warum die HPLC neben ihrer gängigen Bezeichnung als „Hoch-Leistungs-Flüssigkeits-Chromatographie“ (High Performance Liquid Chromatography) auch als „Hoch-Druck-Flüssigkeits-Chromatographie“ (High Pressure Liquid Chromatography) betitelt wird (201).

Das Trennprinzip der Ionenaustausch-Chromatographie mit HPLC bei der HbA1c-Messung basiert auf der Grundlage, dass die Ladung des Hämoglobin-Moleküls durch die N-terminale Modifikation mit Glukose verändert wird. Die glykierten werden von den nicht-glykierten Hämoglobinen aufgrund der unterschiedlichen Ladungseigenschaften getrennt und separat quantifiziert, da die Stoffe verschieden schnell durch die Säule wandern (273). Dieser Geschwindigkeitsunterschied ergibt sich daraus, dass Stoffe, die sich bevorzugt in der mobilen Phase aufhalten schneller durch die Trennsäule wandern als Stoffe, die die Nähe zur stationären Phase bevorzugen. Das glykierte Hämoglobin HbA1c wandert in der Ionenaustauschchromatographie mit HPLC schneller als das unglykierte Hämoglobin, was auf die schwächere Bindung an negatives Harz zurückzuführen ist (313). Die Bestandteile treffen anschließend z.B. auf eine nachgeschaltete Lichtquelle. Eine Photodiode detektiert die je nach Substanz unterschiedlich ausfallende Lichtabschwächung und wandelt diese in ein elektrisches Signal um. Das Ausmaß der Lichtabschwächung sowie die zur Durchwanderung der Säule benötigte Zeitdauer erlauben schließlich eine Identifikation und Quantifizierung der einzelnen Bestandteile.



## **2.7 Statistische Analyse**

Die primären und sekundären Endpunkte der Studie wurden im Rahmen von Überlebenszeitanalysen, Häufigkeitsanalysen sowie Mittelwertvergleichen bestimmt. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte unter Anwendung des Statistikprogramms SPSS Version 22 (2013) der Softwarefirma IBM (International Business Machines Corporation). Die Durchführung der Überlebenszeitanalysen erfolgte durch den Statistikberater Dr. rer. nat. Stefan Thörner (Thörner-Consulting, Lich-Langsdorf). In der Access-Datenbank befanden sich zu Beginn der Auswertung 1005 Patienten mit je 111 dokumentierten Variablen. Nach intensiver Literaturrecherche und Datenaufbereitung konzentrierte sich die anschließend stattfindende statistische Auswertung auf 63 Variablen.

## **2.8 Deskriptive Statistik**

Im Rahmen von deskriptiven Analysen konnten generelle Aussagen über die Häufigkeit bestimmter Variablen im eingeschlossenen, intensivpflichtigen Patientenkollektiv getroffen werden.

## **2.9 Inferenzstatistik**

### **2.9.1 Mittelwertstatistik (T-Test)**

Anhand der HbA1c-Werte wurden zunächst zwei Gruppen gebildet (erste Gruppe HbA1c-Werte  $\leq 6,4$  %, zweite Gruppe HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  %), um anschließend mit Hilfe des T-Tests für unabhängige Variablen Unterschiede zwischen den Gruppen aufzeigen zu können. Die Daten der zu berücksichtigenden Variablen wurden in Form von Mittelwert (MW)  $\pm$  Standardabweichung (SD) angegeben. Durch das Konfidenzniveau  $p$  („p-value“) wurden signifikante Unterschiede angegeben, wobei bei  $p < 0,05$  eine statistische Signifikanz angenommen wurde. Die T-Tests erfolgten jeweils zweiseitig. Der Student`s T-Test wurde verwendet um Mittelwertunterschiede zwischen Gruppen aufzuzeigen. Für den Vergleich von kategorialen Variablen mittels Kreuztabellen wurde der exakte Test nach Fisher eingesetzt.

## **2.9.2 Überlebenszeitanalyse**

Bei der Analyse der Überlebenszeitdaten dieser Studie kam sowohl das Kaplan-Meier-Verfahren als auch das Cox-Regressions-Modell zur Anwendung. Der Einsatz des Kaplan-Meier-Verfahrens ermöglichte einen Vergleich der Überlebenskurven unterschiedlicher Gruppen von Intensivstationspatienten. Anschließend wurde im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse der Einfluss bestimmter Variablen auf die Überlebenszeit untersucht und geprüft, ob die Ergebnisse des Kaplan-Meier-Verfahrens bestätigt werden konnten. Dies wurde erreicht, indem sogenannte Kovariaten (Variablen, die vermutlich einen Einfluss auf die Endpunkte haben) in das Modell aufgenommen wurden.

### **2.9.2.1 Kaplan-Meier-Verfahren**

Das Kaplan-Meier-Verfahren stellt eine nichtparametrische Schätzung der Überlebensfunktion im Rahmen der Ereigniszeitanalyse, die 1958 von Edward Kaplan und Paul Meier entwickelt wurde, dar (324), (137). Dieses Verfahrens wird meist eingesetzt, um die mediane und die mittlere Überlebenszeit sowie Überlebensraten zu ermitteln und Überlebensfunktionen graphisch darzustellen (215).

Darüber hinaus ermöglichen die Kaplan-Meier-Kurven einen deskriptiven Vergleich der Überlebenszeiten von Gruppen. Für den statistischen Vergleich ist jedoch die Anwendung eines zusätzlichen Tests notwendig. Im Rahmen dieser Studie wurde der Breslow-Test eingesetzt, der einen direkten Vergleich der Überlebenszeiten von verschiedenen Gruppen mit stärkerer Gewichtung früherer Ereignisse ermöglicht. Die Anwendung des Log-rank-Tests wurde abgelehnt, da dieser Test spätere Ereignisse stärker gewichtet, was im Rahmen dieser Studie nicht gewünscht war. Der Tarone-Ware-Test stellt den Mittelweg beider Verfahren dar und wurde zusätzlich zum Breslow-Test durchgeführt.

Bei der Analyse der Überlebenszeit wurde das Datum der Aufnahme auf die Intensivstation als Startzeitpunkt (Anfangsdatum) und das Todesdatum als Ereigniszeitpunkt (Enddatum) definiert. Die Überlebenszeit entsprach der Zeitspanne zwischen beiden Daten. Da bei einigen Patienten erst nach Ende der Beobachtungszeit der Tod eintrat, lag für diese lediglich die Information vor, dass bis zum letzten

Beobachtungszeitpunkt kein Ereignis eingetreten war. Diese Art von Beobachtung wird als Zensierung bezeichnet. Eine Zensierung kann auch auftreten, wenn Patienten die „Follow-up“-Termine nicht wahrnehmen. Neben den Daten von Patienten mit bekannter Überlebenszeit, wurden auch die Zeiten von zensierten Patienten in der Auswertung berücksichtigt.

### **2.9.2.2 Multivariate Cox-Regressionsanalyse**

Zusätzlich zum Kaplan-Meier-Verfahren erfolgte auch eine multiple Überlebenszeitanalyse unter Anwendung des Cox-Regressionsmodells (proportionales Hazard-Modell). Dabei handelt es sich um eine nach David Cox benannte Regressionsanalyse, die auf dem Konzept der Ausfallrate basiert und eine Untersuchung des gleichzeitigen Einflusses mehrerer erklärender Variablen auf die zensierte Überlebenszeit, die die Zielvariable bildet, ermöglicht (323), (55). Die Berechnung des Cox-Modells erfolgte unter Anwendung des Statistikprogramms „SPSS“ der Softwarefirma IBM (International Business Machines Corporation) und wurde für die gesamte Gruppe der Intensivstationspatienten durchgeführt.

Eine wichtige Voraussetzung dafür, dass dieses Regressionsmodell angewendet werden kann, ist dass die Effekte der verschiedenen Variablen auf das Überleben über die Zeit konstant sind und die Effekte auf einer bestimmten Skala additiv betrachtet werden. Man muss also davon ausgehen können, dass der Quotient der Hazard-Funktionen (Quotient der Risiken), der zu vergleichenden Gruppen, über die Zeit hinweg konstant ist. Aus diesem Grund wird die Cox-Regression auch als „proportional hazards regression“ bezeichnet. Die Hazard Ratio ist somit eindeutig definiert und von der Zeit unabhängig.

Zur Interpretation der Ergebnisse des Cox-Modells wird die Hazard-Funktion benötigt, unter der die Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit verstanden wird, dass innerhalb eines kleinen Zeitintervalls das Zielereignis bei einer Person eintritt, sofern sie bis zum Beginn des Zeitintervalls überlebt hat. Sie repräsentiert also das Risiko pro Zeiteinheit für das Sterben zur Zeit  $t$  und wird üblicherweise mit „ $h(t)$ “ bezeichnet. Um eine gleichzeitige Schätzung des Einflusses verschiedener erklärender Variablen zu erreichen wird die Hazard-Funktion (Ausfallfunktion) in Abhängigkeit der Einflussvariablen betrachtet:

$$h(t) = h_0(t) \times \exp (\beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 \dots + \beta_m X_m)$$

Die Werte der Einflussvariablen werden durch „ $X_1$  bis  $X_m$ “ dargestellt und die Eulersche „e“-Funktion ist in dieser Formel mit „exp“ bezeichnet. Die zu schätzenden Regressionskoeffizienten der Einflussvariablen sind durch „ $\beta_1$  bis  $\beta_m$ “ gekennzeichnet und geben Auskunft über das Ausmaß, indem bei Veränderung dieser Einflussvariable um eine Einheit auch eine Veränderung des Hazards zu erwarten ist. Unter der Bezeichnung „ $h_0(t)$ “ versteht man den „Baseline-Hazard“ also die Hazard-Funktion für das Auftreten des Ereignisses in  $t$ , wenn alle Einflussvariablen null sind (Ausfallfunktion ohne Einflüsse) (323), (55).

Wenn man die Sterberaten zweier Gruppen miteinander vergleichen möchte, muss man den Quotienten der beiden Hazards (momentane Sterberaten) bilden. Diese Hazard Ratio ist wie ein relatives Risiko zu interpretieren und gibt an, um welchen Faktor die Sterberate in der einen Gruppe höher ist im Vergleich zu der anderen Gruppe. Zur Interpretation der Ergebnisse wird neben der Hazard Ratio auch das Konfidenzintervall benötigt (324).

Bevor die Analyse des unabhängigen Einflusses verschiedener Variablen auf die Überlebenszeit unter Anwendung des multivariaten Cox-Regressionsmodells erfolgen konnte, musste vorab geprüft werden, ob zwischen den einzelnen erklärenden Variablen hohe Korrelationen vorlagen. In diesem Fall musste der Ausschluss einzelner Kovariaten erfolgen, da ein sehr ähnlicher Informationsgehalt von Einflussgrößen zu einer Artefaktbildung mit Instabilität des Regressionskoeffizienten sowie einem Anstieg der Varianzen mit wenig verlässlichen Schätzwerten führen und sich somit störend auf die Regressionsanalyse auswirken kann (147), (192). Die Detektion der Kollinearität erfolgte unter Anwendung einer multiplen Regression. Dabei wurde der APACHE II Score als abhängige Variable gewählt, da es sich bei dem Morbiditätsscore um eine kontinuierliche Variable handelt, die darüber hinaus zuverlässig mit der Mortalität korreliert. Im Rahmen dieser Regression wurden Analysen bezüglich der Kollinearität durchgeführt und dabei ab Toleranzwerten von  $\leq 0,4$  eine für das Cox-Modell nicht mehr akzeptable Korrelation der Variablen festgelegt.

Dies traf für folgende Variablen zu: der absolute HbA1c-Wert korrelierte zu hoch mit der Gruppenvariable des HbA1c-Wertes (HbA1c  $\geq 6,5$  %; HbA1c  $\leq 6,4$  %) sowie dem durchschnittlichen Plasmaglukosespiegel der ersten 72 Stunden. Darüber hinaus bestand eine Multikollinearität zwischen dem durchschnittlichen Glukosespiegel der ersten 72 Stunden, dem Durchschnittswert der ersten 24 Stunden, dem minimalen und maximalen Plasmaglukosespiegeln und der Standardabweichung der Glukosewerte innerhalb von 72 und 24 Stunden auf.

Tabelle 2. Detektion der Kollinearität im Rahmen einer multiplen Regression

	Collinearity Statistics	
	Tolerance	VIF
Eythrozytenkonzentrate	0,959	1,043
Absolutwert: HbA1c	0,339	2,950
Gruppenvariable: HbA1c $\geq 6,5$ %	0,367	2,727
Geschlecht	0,917	1,091
Alter	0,635	1,574
Body-Mass-Index	0,806	1,240
maschinelle Beatmung (Dauer)	0,833	1,201
V_Hepatitis	0,892	1,121
V_Dialysepflichtigkeit	0,774	1,291
V_aktive Krebserkrankung	0,857	1,167
V_Diabetes mellitus Typ I	0,818	1,222
V_Diabetes mellitus Typ II	0,502	1,991
V_akute Niereninsuffizienz	0,776	1,289
V_koronare Herzkrankheit/Z.n. Bypass-OP	0,704	1,420
V_Z.n. Schlaganfall	0,931	1,074
V_chronische Niereninsuffizienz	0,684	1,461
V_chronische Herzinsuffizienz	0,827	1,210
V_COPD	0,873	1,145
V_Dyslipidämie	0,767	1,304
V_Hämatologische Malignome	0,853	1,172
V_arterielle Hypertonie	0,632	1,583
V_HIV-Infektion/ Immunschwäche	0,961	1,041
V_Leberversagen	0,892	1,121
Raucherstatus	0,919	1,089
K_akute Niereninsuffizienz	0,852	1,174
K_Dialysepflichtigkeit	0,712	1,405
V_Insulinpflichtigkeit	0,644	1,553
Durchschnittliche Glukosekonzentration (erste 72 Stunden)	0,058	17,115
Durchschnittliche Anzahl an Insulineinheiten	0,599	1,669
Minimale Glukosespiegel (erste 72 Stunden)	0,314	3,185
Maximale Glukosespiegel (erste 72 Stunden)	0,023	42,843
Durchschnittliche Glukosekonzentration (erste 24 Stunden)	0,163	6,150
Standardabweichung der Glukosewerte (erste 72 Stunden)	0,034	29,160
Standardabweichung der Glukosewerte (erste 24 Stunden)	0,087	11,500
K_hypoglykämische Episoden	0,681	1,468
Immunsuppressiva	0,904	1,106
Kreislaufstabilisierende Medikamente	0,776	1,289
Antidiabetika	0,959	1,043

Tolerance = Toleranzwerte;

VIF (Variance Inflation Factor) = Anstieg der Varianz im Vergleich zu einer orthogonalen Basis

Um zu verhindern, dass die hohen Korrelationen der unabhängigen Variablen zu instabilen Regressionskoeffizienten sowie zu unzuverlässigen Schätzwerten führen, wurden folgende Variablen von der Regressionsanalyse ausgeschlossen: der Absolutwert des HbA1c, die Glukosedurchschnittswerte (der ersten 24 und 72 Stunden), die maximalen Glukosekonzentrationen (der ersten 72 Stunden) sowie die Standardabweichung der Glukosewerte (der ersten 24 Stunden). Da die Gruppenvariable des HbA1c-Wertes auch in der Kaplan-Meier-Kurve Anwendung fand und es deshalb als vorteilhaft bewertet wurde, sie auch im Rahmen der Cox-Regression zu analysieren, entschied man sich dafür eher den Absolutwert des HbA1c aus der Regressionsanalyse auszuschließen. Darüber hinaus konnte im Rahmen einer Zwischenanalyse ein signifikanter Einfluss des Absolutwertes auf die Mortalitätsrate ausgeschlossen werden. Bei den Variablen der Blutglukose gestaltete sich die Entscheidung etwas schwieriger. Unter Berücksichtigung der Höhe der Korrelation zwischen den einzelnen Variablen, die in der Korrelationsmatrix abgelesen werden konnte, und nach Evaluation der Wichtigkeit der Variablen für die Studie, entschied man sich dafür die minimalen Glukosewerte und die Standardabweichung innerhalb der ersten 72 Stunden als Kovariaten zu belassen.

Im folgenden Ausschnitt der Tabelle ist anhand der Toleranzwerte der verbliebenen Variablen ersichtlich, dass nach dem Ausschluss der genannten fünf Variablen keine ausgeprägte Kollinearität mehr vorlag.

*Tabelle 3. Detektion der Kollinearität nach Ausschluss von fünf Variablen mit Toleranzwerten <0,4*

<b>Collinearity Statistics</b>		
	<b>Tolerance</b>	<b>VIF</b>
<b>Gruppenvariable: HbA1c <math>\geq 6,5</math> %</b>	0,570	1,755
<b>Minimale Glukosespiegel (erste 72 Stunden)</b>	0,671	1,491
<b>Standardabweichung der Glukosewerte (erste 72 Stunden)</b>	0,747	1,339

*Tolerance = Toleranzwerte;*

*VIF (Variance Inflation Factor) = Anstieg der Varianz im Vergleich zu einer orthogonalen Basis*

In der Cox-Regressionsanalyse wurde anschließend der Einfluss folgender unabhängiger Variablen untersucht: Vorliegen eines HbA1c-Wertes von  $\geq 6,5$  % (Gruppenvariable),

Alter, Geschlecht, Dauer der Beatmungspflichtigkeit in Tagen, Raucherstatus, Anzahl verabreichter Erythrozytenkonzentrate, minimale Glukosewerte der ersten 72 Stunden, glykämische Variabilität der ersten 72 Stunden (Standardabweichung der Glukosewerte), durchschnittliche Anzahl an verabreichten Insulineinheiten pro Tag, das Vorliegen einer Sepsis, akutes Nierenversagen als Komplikation während des Krankenhausaufenthaltes (K\_akute Niereninsuffizienz), Dialysepflichtigkeit als Komplikation (K\_Dialysepflichtigkeit), das Vorkommen mindestens einer hypoglykämischen Episode mit Glukosespiegeln von  $<4$  mmol/l (K\_hypoglykämische Episoden) sowie die Einnahme folgender Medikamentengruppen: Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Tacrolimus und Mycophenolatmofetil; kreislaufstabilisierende Medikamente wie Dobutamin, Dopamin, Epinephrin, Norepinephrin und Vasopressin; antidiabetische Medikamente wie Biguanide, Sulfonylharnstoffe und Glinide. Darüber hinaus wurden auch folgende Vorerkrankungen als mögliche Einflussgrößen berücksichtigt: Diabetes mellitus Typ I und II (V\_Diabetes mellitus Typ I; V\_Diabetes mellitus Typ II), Insulinpflichtigkeit (V\_Insulinpflichtigkeit), chronische Niereninsuffizienz (V\_chronische Niereninsuffizienz), akutes Nierenversagen bei der Krankenhausaufnahme (V\_akute Niereninsuffizienz), vorbestehende Dialysepflichtigkeit (V\_Dialysepflichtigkeit), koronare Herzkrankheit oder Zustand nach Anlage eines aortokoronaren Bypasses (V\_koronare Herzkrankheit/Z.n. Bypass-OP) sowie Zustand nach Schlaganfall (V\_Z.n. Schlaganfall), Fettstoffwechselstörung (V\_Dyslipidämie), arterielle Hypertonie (V\_arterielle Hypertonie), chronische Herzinsuffizienz (V\_chronische Herzinsuffizienz), aktive Krebserkrankung (V\_aktive Krebserkrankung), hämatologische Malignome (V\_hämatologische Malignome), HIV-Infektion oder Immunschwächen anderer Ursache (V\_HIV-Infektion/Immunschwäche), chronisch obstruktive Lungenerkrankung (V\_COPD), Leberfunktionsstörung (V\_Leberversagen) sowie Virushepatitis (V\_Hepatitis).

Tabelle 4. Cox-Regressionsanalyse: Testung des Einflusses dieser 35 unabhängigen Variablen

Vorerkrankungen (V_)	Komplikationen (K_)	Glukoseparameter	kategoriale Variable	Sonstige Variablen
Diabetes mellitus Typ I	hypoglykämische Episoden	minimale Glukosespiegel	Vergleich kardiochirurgischer Pat. mit internistischen Pat.	HbA1c $\geq 6,5$ %
Diabetes mellitus Typ II	akute Niereninsuffizienz	glykämische Variabilität (SD)		Alter
Insulinpflichtigkeit	Dialysepflichtigkeit	verabreichte Insulineinheiten		Geschlecht
akute Niereninsuffizienz			Vergleich allgemein-chirurgischer Pat. mit internistischen Pat.	maschinelle Beatmung (Dauer)
chronische Niereninsuffizienz				Raucherstatus
Dialysepflichtigkeit				Erythrozyten-konzentrate
koronare Herzkrankheit/ Z.n. Bypass-OP				Sepsis
Z.n. Schlaganfall				Immunsuppressiva
arterielle Hypertonie				Kreislauf-stabilisierende Medikamente
Dyslipidämie				Antidiabetika
chronische Herzinsuffizienz				
aktive Krebserkrankung				
Hämatologische Malignome				
HIV-Infektion/ Immunschwäche				
COPD				
Leberversagen				
Hepatitis				

Neben diesen 33 Kovariaten wurden auch folgende kategoriale Variable mit drei Ausprägungen in die Analyse miteinbezogen: kardiochirurgische Patienten (kard.), andere chirurgische Patienten (ch.) und nicht-chirurgische Patienten (intern.). Da die letzte Gruppe zum überwiegenden Teil aus internistische Patienten besteht (internistisch (24,4%), neurologisch (2,6%)), wird sie im folgenden Text als internistische Patientengruppe bezeichnet. Die Gruppe der chirurgischen (nicht-kardiochirurgischen) Patienten wird nachfolgend als allgemein-chirurgische Patientengruppe bezeichnet. Im Rahmen der multivariaten Analyse wurde zunächst die Gesamtmortalität der kardiochirurgischen und der allgemein-chirurgischen der internistischen Patienten gegenübergestellt. Zusätzlich erfolgte die Cox-Regressionsanalyse selektiv für die Gruppe der internistischen Patienten.



Tabelle 5.            Kategoriale Variable: Gruppeneinteilung der Patienten

<b>Kategoriale Variable</b>	
	<b>Gruppengröße</b>
<b>1) Kardiochirurgische Patienten</b>	508 Patienten
<b>2) Chirurgische Patienten (außer kardiochirurgische Patienten)</b>	194 Patienten
<b>3) Nicht-chirurgische Patienten (internistische &amp; neurologische Patienten)</b>	260 Patienten

Bei der Überprüfung der Relevanz möglicher Einflussgrößen auf die zensierten Überlebenszeiten im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse kann rückwärts oder vorwärts vorgegangen werden. Das bedeutet konkret, dass bei der rückwärtsgerichteten schrittweisen Regression zunächst alle erklärenden Kovariaten in das Modell aufgenommen werden und anschließend schrittweise die Variablen exkludiert werden, die keinen relevanten Einfluss auf die Überlebenszeit zeigen. Dabei entscheidet der Wert der Wald-Statistik darüber, welche Variablen beim nächsten Schritt aus dem Modell ausgeschlossen werden. Bei der vorwärtsgerichteten Regression werden schrittweise erklärende Variablen in das Modell aufgenommen, sofern sie eine relevante Erklärungskraft, die über den Wert der Score-Statistik angegeben wird, aufweisen. Sie verbleiben nur dann weiterhin im Modell, wenn sich ein signifikanter Einfluss bestätigt. Durch Anwendung beider Regressionsanalysen kann die Verlässlichkeit der Analysenergebnisse validiert werden.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Deskriptive Statistik

##### 3.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden Daten von 1005 Patienten, die im Zeitraum Juni 2011 bis Juni 2012 intensivpflichtig wurden, erhoben und analysiert. Die Patientenrekrutierung umfasste sowohl Patienten des Royal Victoria Hospitals (65,6 %) als auch des Montreal General Hospitals (34,4 %).

Das Patientenkollektiv umfasste sowohl internistische (24,4 %) als auch chirurgische (73 %) Patienten, wobei die kardiochirurgischen Patienten aufgrund des Schwerpunktes des Royal Victoria Hospitals über die Hälfte aller Patienten repräsentierten (52,8 %). Die Patientengruppe wies auch vereinzelt neurologische Intensivstationspatienten auf (2,6 %) und die septischen Patienten repräsentierten 6,5 % der Studienteilnehmer. 69,75 % der Intensivstationspatienten dieser Studie waren männlich.

Tabelle 6. Eckdaten des Patientenkollektivs

<b>Chirurgische Patienten</b>	73 %	Kardiochirurgische Patienten	52,8 %
		Andere chirurgische Patienten	20,2 %
<b>Nicht-chirurgische Patienten</b>	27 %	Internistische Patienten,	24,4 %
		davon septische Patienten	6,5 %
		Neurologische Patienten	2,6 %

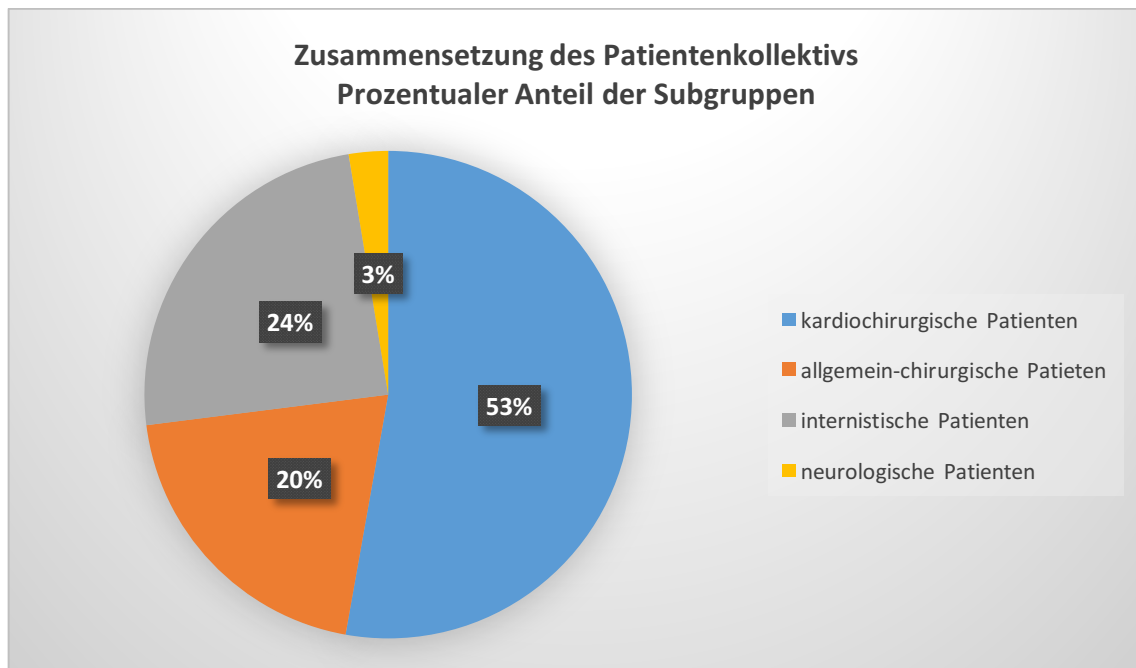


Abbildung 11. Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Es wurde für die Intensivstationspatienten dieser Studie insgesamt eine Krankenhausmortalität von 9,9 % ermittelt. 6,6 % dieser Patienten verstarben auf der Intensivstation (Intensivstationsmortalität). Die Mortalitätsraten der unterschiedlichen Patientengruppen differierten deutlich, wobei besonders die internistischen Patienten eine hohe Mortalitätsrate (23 %) sowie eine hohe durchschnittliche Punktesumme des APACHE II Scores (25,3 Punkte) aufwiesen. Nur die septische Patientengruppe, die als Untergruppe der internistischen Patienten zu betrachten ist, zeichnete sich durch ein noch ungünstigeres Risikoprofil aus (Mortalitätsrate: 26 %; APACHE II Score: 28,3 Punkte). Eine wesentlich geringere Mortalitätsrate zeigten die chirurgischen Intensivstationspatienten (5 %). Auch der Morbiditätsscore fiel bei dieser Patientengruppe im Durchschnitt günstiger aus (17,3 Punkte). Besonders gute Überlebenschancen wiesen die kardiochirurgischen Patienten mit einer Mortalitätsrate von 3 % auf.

Tabelle 7. Mortalitätsraten sowie APACHE II Score unterschiedlicher Patientengruppen

<b>Krankenhausmortalitätsrate</b>	9,9 %
<b>Intensivstationsmortalitätsrate</b>	6,6 %

<b>Patientengruppe</b>	<b>Krankenhausmortalitätsrate</b>	<b>APACHE II Score</b>
<b>Internistische Patienten (insgesamt)</b>	23 %	25,3
Septische Patienten	26 %	28,3
<b>Chirurgische Patienten (insgesamt)</b>	5 %	17,3
Kardiochirurgische Patienten	3 %	16,8
Andere chirurgische Patienten	10 %	19

Insgesamt handelte es sich bei 31,2 % der Studienteilnehmer um Patienten mit vorbekannter Glukosestoffwechselstörung, davon wiesen nur 0,7 % einen Diabetes mellitus Typ I auf. Folglich müssten 30,5 % der Patienten vordiagnostizierte Typ II Diabetiker sein, jedoch lag diese Information nur für 28 % der Patienten vor. 9,1 % der Patienten waren bei Krankenhausaufnahme insulinpflichtig. Gemäß eines sekundären Endpunktes der Studie wurde die Prävalenz des Prädiabetes, welcher durch HbA1c-Werte zwischen 6,0 % und 6,4 % charakterisiert ist, ermittelt. 19,4 % der Patienten erwiesen sich als Prädiabetiker. Die Prävalenz des Diabetes mellitus (HbA1c-Werte  $\geq 6,5$  %) im intensivpflichtigen Patientenkollektiv dieser Studie betrug 26 %. 76,2 % der Patienten mit erhöhtem HbA1c-Wert bei Aufnahme auf die Intensivstation waren bereits vordiagnostizierte Diabetiker bzw. Prädiabetiker. Bei 11,5 % der Patienten, die einen nicht-diabetischen HbA1c-Wert aufwiesen, war in der Vergangenheit eine Glukosestoffwechselstörung diagnostiziert worden.

In der folgenden Tabellen sind die Prävalenzen des Diabetes bzw. Prädiabetes des intensivpflichtigen Patientenkollektivs dieser Studie aufgeführt. In der zweiten Zeile wird jeweils der Prozentsatz des Patientenkollektivs angegeben, bei dem der genannte HbA1c-Wert mit vordiagnostizierter Glukosestoffwechselstörung vorlag. Es folgen zwei Kreisdiagramme, um einer verbesserte visuelle Darstellung der Prävalenzen zu ermöglichen, sowie zwei Kreuztabellen, unter deren Anwendung die Häufigkeit einer diagnostizierten Glukosestoffwechselstörung im diabetischen und prädiabetischen Patientenkollektiv ermittelt wurde.

Tabelle 8. Prävalenz des Diabetes und Prädiabetes

<b>Patienten mit HbA1c <math>\geq 6,5</math> % (Diabetiker)</b>	26 %
	19,7 % mit Vordiagnose Diabetes/Prädiabetes
<b>Patienten mit HbA1c 6,0-6,4 % (Prädiabetiker)</b>	19,4 %
	5,57 % mit Vordiagnose Diabetes/Prädiabetes
<b>Patienten mit HbA1c <math>&lt; 6,0</math> %</b>	54,6 %
	5,97 % mit Vordiagnose Diabetes/Prädiabetes
<b>Vorbekannte Glukosestoffwechselstörung</b>	31,2 %
<b>Okkultes Diabetes mellitus (HbA1c <math>\geq 6,5</math> % &amp; keine bisherige Diagnose)</b>	6,2 %
<b>Okkultes Prädiabetes (HbA1c 6,0-6,4 % &amp; keine bisherige Diagnose)</b>	13,9 %

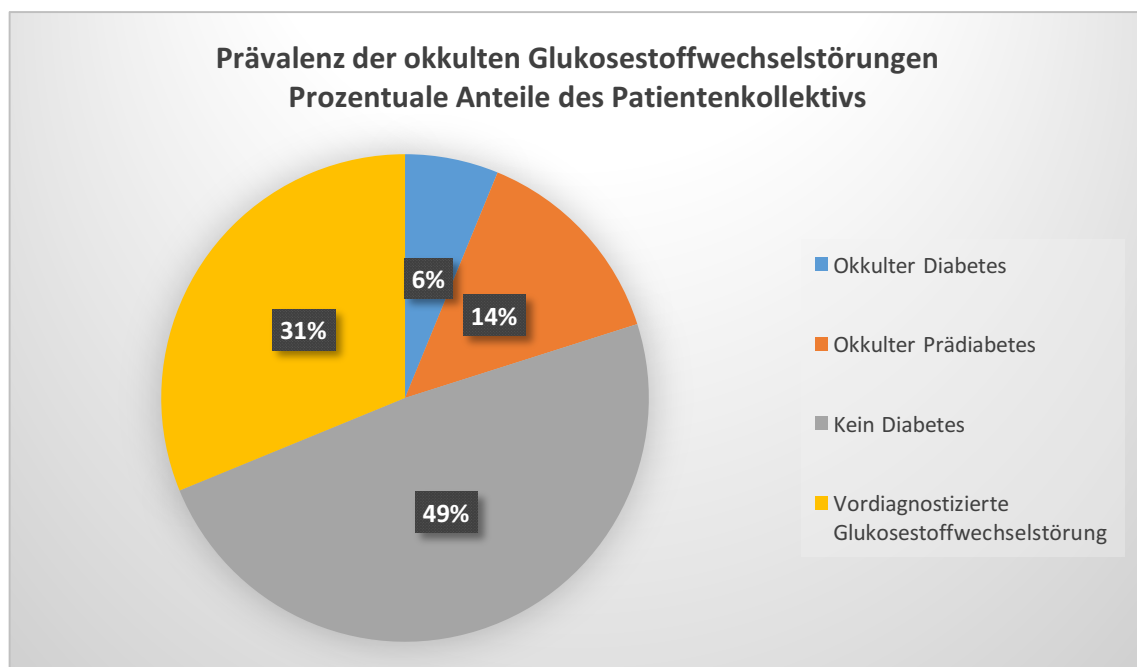


Abbildung 12. Prävalenz der okkulten Glukosestoffwechselstörungen

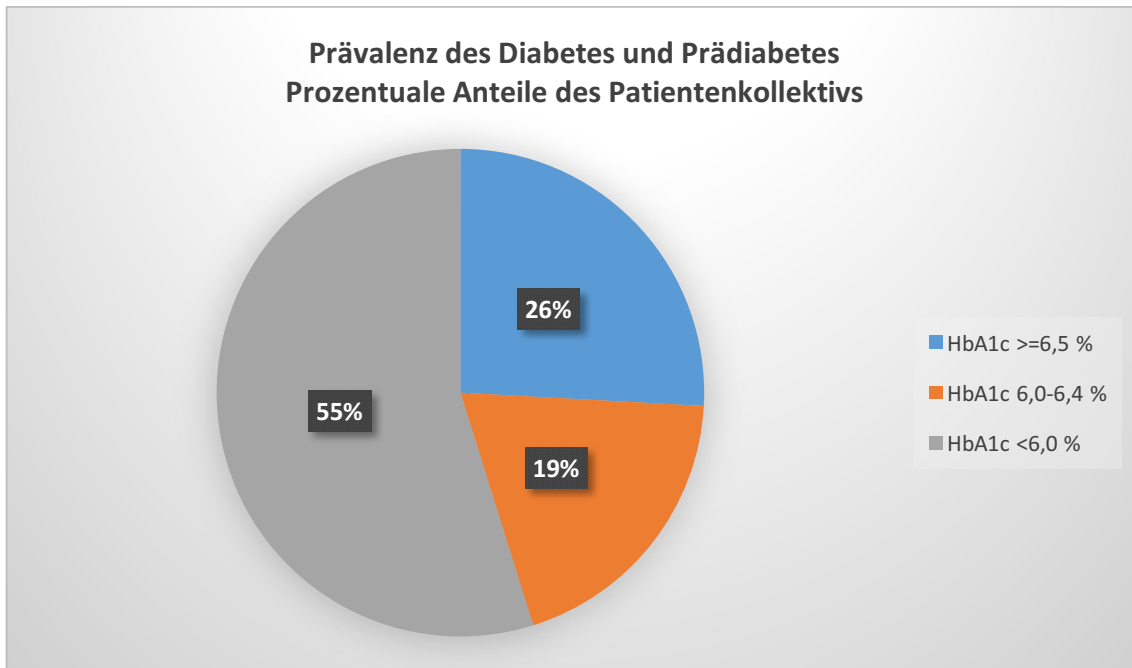


Abbildung 13. Prävalenz des Diabetes und Prädiabetes

Tabelle 9. Kreuztabelle: Diagnose einer Glukosestoffwechselstörung und diabetische HbA1c-Werte

	Diagnose Diabetes/Prädiabetes		Gesamtsumme
	ja	nein	
HbA1c $\geq 6,5$ %	198	62	260
HbA1c $\leq 6,4$ %	116	618	734
<b>Gesamtsumme</b>	<b>314</b>	<b>680</b>	<b>994</b>

Tabelle 10. Kreuztabelle: Diagnose einer Glukosestoffwechselstörung und prädiabetische HbA1c-Werte

	Diagnose Diabetes/Prädiabetes		
	ja	nein	Gesamtsumme
HbA1c 6,0-6,4 %	ja	56	138
	nein	258	542
	<b>Gesamtsumme</b>	<b>314</b>	<b>680</b>
			<b>994</b>

## **3.2 Inferenzstatistik**

### **3.2.1 Mittelwertvergleich (T-Test)**

#### **3.2.1.1 Gruppenvergleich: HbA1c-Wert $\geq 6,5$ % und HbA1c-Wert $\leq 6,4$ %**

Es wurden anhand der HbA1c-Werte zwei Gruppen gebildet: Die erste Gruppe umfasste alle Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % (Gruppe 1: 261 Patienten= 26 % des Patientenkollektivs, durchschnittlicher HbA1c-Wert: 7,9 %), die zweite Gruppe enthielt alle Patienten mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % (Gruppe 0: 744 Patienten= 74 % des Patientenkollektivs; durchschnittlicher HbA1c-Wert 5,7 %).

Zunächst wurden in Form eines T-Tests die Mortalitätsraten der Intensivstationspatienten mit erhöhten HbA1c-Werten ( $\geq 6,5$  %) mit der von subdiabetischen bzw. normoglykämischen Patienten (HbA1c-Wert  $\leq 6,4$  %) verglichen. Das Ergebnis ist allerdings nur bedingt aussagekräftig, da Zensierungen nicht berücksichtigt werden und dient somit nur einer groben Orientierung. Die Mortalitätsrate während des Aufenthalts auf der Intensivstation lag bei den Patienten mit erhöhten HbA1c-Werten signifikant höher (10 % im Vergleich zu 5 %;  $p=0,014$ ). Bezüglich der Krankenhausmortalitätsrate zeigte sich ein ähnliches signifikantes Ergebnis (13 % im Vergleich zu 9 %;  $p=0,041$ ). Die glykämische Variabilität, die in dieser Studie als Standardabweichung der Glukosewerte definiert war, ergab in der Patientengruppe mit diabetischem HbA1c-Wert in den ersten 72 Stunden auf der Intensivstation durchschnittlich einen signifikant höheren Wert als in der Gruppe mit niedrigerem HbA1c-Spiegel (3,13 (30,3 %) im Vergleich zu 1,75 (22,2 %);  $p<0,001$ ). Betrachtet man selektiv die glykämische Variabilität der ersten 24 Stunden, so zeigen sich sehr ähnliche Ergebnisse (3,14 (29,7 %) im Vergleich zu 1,65 (19,5 %);  $p<0,001$ ).

Darüber hinaus erreichte die Gruppe der Patienten mit hohen HbA1c-Werten sowohl signifikant höhere durchschnittliche maximale Plasmaglukosekonzentrationen innerhalb der ersten 72 Stunden (16,49 mmol/l im Vergleich zu 10,92 mmol/l;  $p<0,001$ ) als auch signifikant höhere Glukosedurchschnittswerte in dieser Zeitspanne (10,33 mmol/l im Vergleich zu 7,87 mmol/l;  $p<0,001$ ). Entsprechend dieser Glukosewerte fiel auch die durchschnittlich verabreichte Anzahl an Insulineinheiten pro Tag signifikant höher aus (38,11 Einheiten im Vergleich zu 14,94 Einheiten;  $p<0,001$ ). Die Gruppe der

Subdiabetiker und normoglykämischen Patienten präsentierte signifikant tiefere minimale Glukosespiegel verglichen mit der Patientengruppe mit einem HbA1c-Wert von  $\geq 6,5$  % (5,62 mmol/l im Vergleich zu 6,14 mmol/l). Es konnte sowohl eine kontinuierliche Abnahme der durchschnittlichen maximalen Plasmaglukosekonzentrationen als auch des durchschnittlichen Glukosespiegels innerhalb der ersten 72 Stunden nachgewiesen werden (HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  %: maximale Glukosespiegel: Tag 1: 14,92 mmol/l; Tag 2: 13,07 mmol/l; Tag 3: 12,21 mmol/l; Glukosedurchschnittswerte: Tag 1: 10,58 mmol/l ; Tag 2: 10,48 mmol/l ; Tag 3: 9,94 mmol/l); (HbA1c-Wert  $\leq 6,4$  %: maximale Glukosespiegel: Tag 1: 10,53 mmol/l; Tag 2: 8,2 mmol/l; Tag 3: 7,45 mmol/l; Glukosedurchschnittswerte: Tag 1: 8,44 mmol/l; Tag 2: 7,36 mmol/l; Tag 3: 6,84 mmol/l). Die durchschnittlichen minimalen Glukosekonzentrationen erwiesen sich hingegen im Verlauf von 72 Stunden als relativ stabil und ohne kontinuierlichen Abfall (HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  %: Tag 1: 7,09 mmol/l; Tag 2: 8,13 mmol/l; Tag 3: 7,82 mmol/l); (HbA1c-Wert  $\leq 6,4$  %: Tag 1: 6,59 mmol/l; Tag 2: 6,58 mmol/l; Tag 3: 6,28 mmol/l). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass ein signifikant größerer prozentualer Anteil an Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % mindestens eine hypoglykämische Episode entwickelte (11,24 % im Vergleich zu 6,21 %;  $p=0,022$ ). Dieser Trend zeigte sich sowohl für das Auftreten von schweren (2,01 % im Vergleich zu 1,1 %;  $p=0,353$ ) als auch moderaten Hypoglykämien (9,6 % im Vergleich zu 5,52 %;  $p=0,047$ ), wobei die Unterschiede nur bei den moderaten Hypoglykämien Signifikanz erreichten (schwere Hypoglykämie: Glukosespiegel  $<3$  mmol/l; moderate Hypoglykämie: Glukosespiegel zwischen 3 und 4 mmol/l).

Auch im Auftreten von Hyperglykämien zeigten sich signifikante Unterschiede ( $p<0,001$ ). 57,24 % der subdiabetischen sowie stoffwechselgesunden Intensivstationspatienten und 89,60 % der diabetischen Patienten wiesen innerhalb der ersten 72 Stunden mindestens eine hyperglykämische Episode (Glukosespiegel  $>10$  mmol/l) auf.

Insgesamt konnte eine signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer bei der Patientengruppe mit höherem HbA1c-Wert festgestellt werden (21,99 Tage im Vergleich zu 17,82 Tagen;  $p=0,034$ ). Für die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation zeigte sich zwar ein ähnlicher Trend, jedoch erreichten die Unterschiede keine Signifikanz (5,34 Tage im Vergleich zu 4,48 Tagen;  $p=0,22$ ). Die Dauer der



Beatmungspflichtigkeit stellte sich in beiden Gruppen fast identisch dar (HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  %: 3,06 Tage; (HbA1c-Wert  $\leq 6,4$  %: 3,19 Tage,  $p=0,903$ ).

Bezüglich des APACHE II Scores ergab die Durchführung des T-Tests für unabhängige Stichproben eine signifikant höhere Punktesumme des Morbiditätsscores bei der Gruppe der Patienten mit HbA1c-Werten  $\geq 6,5$  % (21,06 Punkte im Vergleich zu 18,84 Punkten;  $p<0,001$ ). Die Durchführung des T-Tests zeigte, dass das Durchschnittsalter der Patienten der Gruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % signifikant höher lag (66,95 Jahre im Vergleich zu 62,51 Jahren;  $p<0,001$ ). Auch der ermittelte Body-Mass-Index präsentierte in dieser Gruppe einen signifikant höheren Durchschnittswert ( $29,11 \text{ kg/m}^2$  im Vergleich zu  $26,92 \text{ kg/m}^2$ ;  $p<0,001$ ). Die Geschlechterverteilung zwischen den beiden Gruppen zeigte, entsprechend des generellen Überwiegens an männlichen Teilnehmern in der Studie, einen größeren Männeranteil in beiden Gruppen. Der prozentuale Anteil an Frauen war in der Gruppe mit diabetischen HbA1c-Werten etwas größer als in der Gruppe der normoglykämischen und subdiabetischen Patienten (34 % Frauen im Vergleich zu 29 % Frauen;  $p=0,165$ ). Dieser Unterschied erwies sich jedoch nicht als signifikant.

Es konnte im Rahmen des T-Tests dargestellt werden, dass ein signifikant größerer Anteil an Patienten in der Gruppe mit diabetischen HbA1c-Spiegeln eine Fettstoffwechselstörung aufwies (57 % im Vergleich zu 39 %;  $p<0,001$ ). Dies traf ebenso für die koronare Herzkrankheit (53 % im Vergleich zu 40 %;  $p<0,001$ ) sowie für die arterielle Hypertonie zu (78 % im Vergleich zu 59 %;  $p<0,001$ ). In der Patientengruppe mit HbA1c-Spiegeln von  $\geq 6,5$  % hatten 9 % in der Vergangenheit einen Schlaganfall erlitten, wohingegen dies in der Patientengruppe mit niedrigeren HbA1c-Werten nur für 7 % zutraf. Die Unterschiede erreichten jedoch keine Signifikanz ( $p=0,397$ ).

Bezüglich der Nierenfunktion konnte nachgewiesen werden, dass Patienten der Gruppe mit diabetischen HbA1c-Werten signifikant häufiger eine chronische Niereninsuffizienz (20 % im Vergleich 10 %;  $p<0,001$ ) sowie auch ein akutes Nierenversagen bei Krankenhausaufnahme aufwiesen (23 % im Vergleich zu 13 %;  $p<0,001$ ). Etwa 3 % dieser Patientengruppe und 2 % der Gruppe der Subdiabetiker bzw. normoglykämischen

Patienten waren bereits bei Krankenhausaufnahme dialysepflichtig. Dieser Unterschied erwies sich jedoch als nicht signifikant ( $p=0,325$ ).

Tabelle 11. Mittelwertvergleiche von Patientengruppen mit unterschiedlichen HbA1c-Werten

	Patientengruppe mit HbA1c-Werten $\geq 6,5$ %		Patientengruppe mit HbA1c-Werten $\leq 6,4$ %		
Prozentualer Anteil	26 %		74 %		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	p-Wert
Krankenhausmortalität	13 %	0,34	9 %	0,28	0,041
Intensivstationsmortalität	10 %	0,3	5 %	0,2	0,014
Krankenhausaufenthalt	22 Tage	28	17,8 Tage	23,2	0,034
Intensivstationsaufenthalt	5,3 Tage	10,3	4,5 Tage	8	0,219
Durchschnittlicher HbA1c-Wert	7,9 %	1,55	5,7 %	0,43	0,000
Alter	67 Jahre	13,4	62,5 Jahre	16,6	0,000
Body-Mass-Index	29, 1 kg/m <sup>2</sup>	7,5	26,9 kg/m <sup>2</sup>	5,5	0,000
APACHE II Score	21,1	8,1	18,8	6,9	0,000
<b>Vorerkrankungen:</b>					
Dyslipidämie	57 %	0,5	39 %	0,49	0,000
Arterielle Hypertonie	78 %	0,41	59 %	0,49	0,000
Koronare Herzkrankheit	53 %	0,5	40 %	0,49	0,000
Chronische Niereninsuffizienz	20 %	0,4	10 %	0,3	0,000
Akute Niereninsuffizienz	23 %	0,4	13 %	0,3	0,000
Z.n. Schlaganfall	9 %	0,29	7 %	0,26	0,397
<b>Glukoseparameter (erste 72 Stunden):</b>					
Durchschnittlicher Glukosespiegel	10,3 mmol/l	2,5	7,9 mmol/l	1,4	0,000
Glykämische Variabilität	3,13 (30,3 %)	2,5	1,75 (22,2 %)	1,2	0,000
Maximaler Glukosespiegel	16,5 mmol/l	8,4	10,9 mmol/l	4,2	0,000
Minimaler Glukosespiegel	6,1 mmol/l	1,9	5,6 mmol/l	1,1	0,000
Patienten mit hypoglykämischen Episoden (Glukosespiegel $\leq 4$ mmol/l)	11,2 %	0,3	6,2 %	0,2	0,022
Patienten mit hyperglykämischen Episoden (Glukosespiegel $> 10$ mmol/l)	89,6 %	0,3	57,2 %	0,5	0,000
Anzahl verabreichter Insulineinheiten pro Tag	38,1	44	14,9	30,6	0,000

### **3.2.1.2 Gruppenvergleich: Internistische und chirurgische Patienten**

Chirurgische und internistische Patientengruppen wiesen keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Glukoseparameter auf (glykämische Variabilität, minimale und maximale Glukosewerte sowie Durchschnittsglukosewerte). Jedoch zeigte die Gruppe der internistischen Patienten einen signifikant höheren Prozentanteil an Patienten mit hypoglykämischen Episoden (14,02 % im Vergleich zu 5,07 %;  $p < 0,001$ ) während die chirurgischen Patienten signifikant häufiger hyperglykämische Episoden entwickelten (70,28 % im Vergleich zu 52,83 %;  $p < 0,001$ ) und einen höheren Insulinbedarf aufwiesen (23,91 Insulineinheiten im Vergleich 12,95 Einheiten;  $p < 0,001$ ). Bezüglich des Durchschnittsalters und des Body-Mass-Indexes wurden im Rahmen des T-Tests keine signifikanten Unterschiede zwischen internistischen und chirurgischen Patienten nachgewiesen (Alter: intern.: 62,7 Jahre; chir.: 64 Jahre;  $p = 0,27$ ) (BMI: intern.:  $27,53 \text{ kg/m}^2$ ; chir.:  $27,49 \text{ kg/m}^2$ ;  $p = 0,95$ ). Allerdings konnten bei den internistischen Patienten signifikant häufiger HbA1c-Werte von  $\geq 6,5$  % ermittelt werden (32 % im Vergleich zu 24 %;  $p = 0,015$ ) ohne dass diese Patientengruppe jedoch signifikant häufiger einen vordiagnostizierten Diabetes mellitus (34 % im Vergleich zu 31 %;  $p = 0,29$ ) aufwies. Die chirurgischen Patienten wiesen signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie (69 % im Vergleich zu 52 %;  $p < 0,001$ ), eine Dyslipidämie (49 % im Vergleich zu 30 %;  $p < 0,001$ ) sowie eine koronare Herzkrankheit (50 % im Vergleich zu 27 %;  $p < 0,001$ ) auf.

### **3.2.1.3 Gruppenvergleich: Patienten mit und ohne akutem Nierenversagen**

Im Rahmen von Häufigkeitsanalysen konnte in dieser Studie eine Prävalenz des akuten Nierenversagens von 26,6 % ermittelt werden, wobei es sich bei 15,4 % der Fälle um eine bereits bei Krankenhausaufnahme vorbestehende Funktionseinschränkung handelte. Die Mortalitätsrate für Intensivstationspatienten mit akutem Nierenversagen lag in dieser Studie insgesamt bei 23 % (im Vergleich zu 5 % bei Patienten ohne Nierenversagen;  $p < 0,001$ ). Patienten, die ein akutes Nierenversagen schon bei Krankenhausaufnahme präsentierten, wiesen eine Mortalitätsrate von 31 % auf (im Vergleich zu 6 %;  $p < 0,001$ ). Wenn die akute Niereninsuffizienz als stationäre Komplikation neu hinzutrat, war dies mit einer Mortalitätsrate von 19 % assoziiert (im Vergleich zu 8 %;  $p = 0,002$ ).

Tabelle 12. Prävalenz des akuten Nierenversagens sowie Mortalitätsrate betroffener Patienten

Prävalenz			
Akutes Nierenversagen insgesamt	26,6 %	Als vorbestehende Funktionsstörung	15,4 %
		Als Komplikation	13,3 %
Mortalitätsrate			
Akutes Nierenversagen insgesamt	23 %	Als vorbestehende Funktionsstörung	31 %
		Als Komplikation	19 %

Im Rahmen von Mittelwertvergleichen ließ sich nachweisen, dass ein signifikant größerer prozentualer Anteil an Patienten, die ein akutes Nierenversagen als Komplikation entwickelten, hyperglykämische Episoden (82,95 % im Vergleich zu 62,88 %;  $p < 0,001$ ) aufwies (im Vergleich zu den Patienten ohne stationäres Nierenversagen). Auch ein deutlich erhöhter durchschnittlicher Insulinbedarf ließ sich bei diesen Patienten ermitteln (39,33 Einheiten pro Tag im Vergleich zu 18,13 Einheiten;  $p < 0,001$ ). Außerdem konnte nachgewiesen werden, dass ein akutes Nierenversagen mit einer signifikant längeren Krankenhausverweildauer assoziiert war (28,16 Tage im Vergleich zu 15,75 Tagen;  $p < 0,001$ ).

Tabelle 13. Mittelwertvergleiche von Patientengruppen mit und ohne akutem Nierenversagen

	Patientengruppe mit akutem Nierenversagen		Patientengruppe ohne akutes Nierenversagen		
	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	p-Wert
Mortalitätsrate	23 %	0,425	5 %	0,22	0,000
Krankenhausaufenthaltsdauer	28,16 Tage	33,73	15,75 Tage	19,62	0,000
Akutes Nierenversagen als Komplikation:					
Hyperglykämische Episoden (prozentualer Anteil der Patienten)	82,95 %	0,38	62,88 %	0,48	0,000
Verabreichte Insulineinheiten (pro Tag)	39,33 Einheiten	57,53	18,13 Einheiten	30,55	0,000

Die Durchführung des T-Tests ergab, dass internistische intensivpflichtige Patienten signifikant häufiger ein akutes Nierenversagen entwickelten als die chirurgischen (48,7 % im Vergleich zu 18,34 %;  $p < 0,001$ ).

Darüber hinaus ließ sich nachweisen, dass Patienten mit diabetischen HbA1c-Werten signifikant häufiger sowohl chronische (20 % im Vergleich zu 10 %) als auch akute Niereninsuffizienzen bei Krankenhausaufnahme präsentierten (23 % im Vergleich zu 13 %) als Patienten mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  %.

In dieser Studie wiesen diese Patientengruppen jedoch eine ähnliche Prävalenz des neu entwickelten akuten Nierenversagens als Komplikation im Krankenhaus auf (Mittelwert 14 % (HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  %) im Vergleich zu 13 % (HbA1c-Wert  $\leq 6,4$  %);  $p = 0,64$ ). Auch bezüglich einer neu aufgetretenen Dialysepflichtigkeit unter stationären Bedingungen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % und der Gruppe mit niedrigeren HbA1c-Werten (6,13 % im Vergleich zu 3,76 %;  $p = 0,151$ ). 23 Patienten entwickelten nach erfolgreicher Therapie eines vorbestehenden akuten Nierenversagens bei Krankenhausaufnahme zusätzlich ein erneutes als Komplikation während des stationären Aufenthalts.

Tabelle 14. Auswirkungen des akuten Nierenversagens auf verschiedene Patientengruppen

	Mittelwert	SD	Mittelwert	SD	p-Wert
	Internistische Patienten		Chirurgische Patienten		
<b>Akutes Nierenversagen insgesamt</b>	48,7 %	0,50	18,34 %	0,39	0,000
<b>Vorbestehendes akutes Nierenversagen</b>	40 %	0,49	6 %	0,24	0,000
<b>Akutes Nierenversagen als Komplikation</b>	14 %	0,35	13 %	0,34	0,55
	HbA1c $\geq 6,5$ %		HbA1c $\leq 6,4$ %		
<b>Akutes Nierenversagen insgesamt</b>	34,23 %	0,48	23,84 %	0,43	0,002
<b>Vorbestehendes akutes Nierenversagen</b>	23 %	0,4	13 %	0,3	0,000
<b>Akutes Nierenversagen als Komplikation</b>	14 %	0,35	13 %	0,34	0,64

### 3.2.2 Kaplan-Meier-Verfahren

#### 3.2.2.1 Gesamtes Patientenkollektiv

Zur Analyse der Überlebenszeitdaten dieser Studie wurde unter anderem das Kaplan-Meier-Verfahren angewendet. Als erstes erfolgte eine Überlebenszeitanalyse des gesamten Patientenkollektivs. Es wurden somit alle 1005 Patienten im Kaplan-Meier-Verfahren berücksichtigt. Insgesamt verstarben nur 9,9 % dieser Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums, sodass von 906 Patienten lediglich zensierte Daten vorlagen.

Tabelle 15. Datenbasis für die Durchführung des Kaplan-Meier-Verfahrens

Case Processing Summary			
Total N	N of Events	Censored	
1005	99	906	90,1 %

Das Kaplan-Meier-Verfahren ermöglichte eine graphische Darstellung der Überlebenskurven. Bei der Analyse der Überlebenszeit wurde das Datum der Aufnahme auf die Intensivstation als Startzeitpunkt (Anfangsdatum) und das Todesdatum als Ereigniszeitpunkt (Enddatum) definiert. Die Überlebenszeit entsprach bei der Analyse der Zeitspanne zwischen beiden Daten. Bei zensierten Patienten mit fehlenden „Follow-up“-Daten wurde der Zeitraum zwischen Aufnahme auf die Intensivstation bis Entlassung aus dem Krankenhaus als minimale Überlebensdauer in die Analyse miteinbezogen. Sofern Daten von Nachbeobachtungsterminen existierten, wurde die minimale Überlebenszeit bei zensierten Patienten mit Hilfe dieser Daten ermittelt.

Im Folgenden sind sowohl die Überlebenskurve als auch die Mortalitätskurve des gesamten Patientenkollektivs dargestellt. Bei der Überlebenskurve ist auf der Ordinate der kumulative Prozentanteil lebender Patienten (kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit) unter Berücksichtigung der Zensierungen aufgetragen, was dazu führt, dass die Überlebenskurve auf Werte bis 0,8 fällt, obwohl insgesamt nur 9,9 % der Patienten gestorben sind. Zensierte Patienten scheiden mit ihren letzten „Follow-up Daten“ aus der Analyse aus, sodass der Prozentanteil gestorbener Patienten nach diesem Ausscheiden größer ist. Auf der Abszisse wird die Überlebenszeit ab dem Datum der Aufnahme auf die Intensivstation in Tagen abgebildet. Bei der Mortalitätskurve ist auf der y-Achse der kumulative Prozentanteil verstorbener Patienten (kumulative Sterbewahrscheinlichkeit) unter Berücksichtigung der Zensierungen aufgetragen.

Bei Betrachtung der Überlebenskurve fällt ein zunächst relativ steiler Abfall auf einen kumulativen Prozentanteil überlebender Patienten von ca. 85 % innerhalb von ca. 50 Tagen auf. Der zur Graphik gehörenden Tabelle ist zu entnehmen, dass sich 55 der 99 Todesfälle in den ersten zehn Tagen ereigneten, davon 20 Fälle in den ersten 3 Tagen, was sich in dem besonders steilen Abfall zu Beginn der Kurve mit anschließend etwas flacherem Verlauf bis ca. zum 100. Beobachtungstag widerspiegelt. Es folgt ein fast horizontaler Teil der Überlebenskurve für ca. 700 Tage. Der zugehörigen Tabelle ist zu entnehmen, dass zwischen dem 92. und 265. Beobachtungstag überhaupt keine Todesfälle auftraten, genauso wie zwischen dem 276. und 750. Tag (Ende der

Beobachtungszeit). Die Überlebenskurve endet bei einem kumulativen Prozentanteil überlebender Patienten von 80,8 %.

Die Mortalitätskurve zeigt zunächst einen steilen Anstieg mit nur wenigen Stufen bis zu einem kumulativen Prozentanteil verstorbener Patienten von ca. 20 % innerhalb von etwa 100 Beobachtungstagen. Es folgt, wie bei der Überlebenskurve, ein fast horizontaler Verlauf der Kurve für ca. 700 Tage.

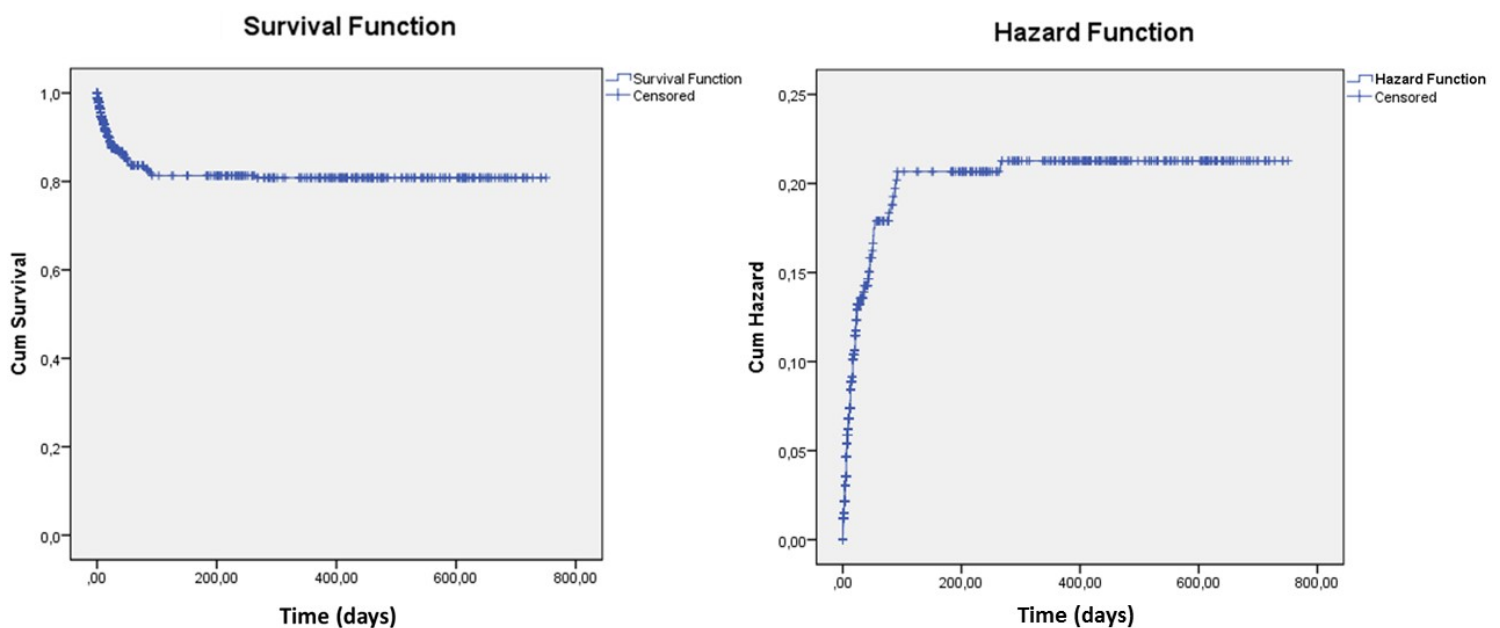


Abbildung 14. Graphische Darstellung der Überlebensfunktion und Sterbefunktion des gesamten Patientenkollektivs

Neben der graphischen Darstellung der Überlebensfunktion ermöglicht das Kaplan-Meier-Verfahren auch eine Schätzung der mittleren Überlebenszeit. Die Genauigkeit der Schätzung ist durch die große Anzahl an zensierten Patienten limitiert. Für das Patientenkollektiv dieser Studie lag die geschätzte mittlere Überlebenszeit bei 613 Tagen. Unter der medianen Überlebenszeit versteht man den Zeitpunkt, bei dem die Hälfte der Patienten noch am Leben ist. Da in dieser Studie bis zum Ende der Beobachtungszeit nur bei 9,9 % der Patienten der Tod eintrat, konnte die mediane Überlebenszeit nicht bestimmt werden.



Tabelle 16. Schätzung der mittleren Überlebenszeit des gesamten Patientenkollektivs

Mean for the Survival Time			
Mean <sup>a</sup>			
95% Confidence Interval			
Estimate	SE	Lower Bound	Upper Bound
613,0	13,9	585,8	640,3
a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.			

Estimate = Schätzung der mittleren Überlebenszeit in Tagen; SE = Standardfehler

### 3.2.2.2 Gruppenvergleich: HbA1c $\geq 6,5$ % und HbA1c $\leq 6,4$ %

Die Kaplan-Meier-Kurven wurden darüber hinaus für den deskriptiven Vergleich der Überlebenszeiten von verschiedener Patientengruppen der Intensivstation eingesetzt.

Der erste Vergleich fand zwischen zwei Patientengruppen statt, die sich in ihrem HbA1c-Wert unterschieden: Gruppe 1 umfasste alle Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  %, Gruppe 0 enthielt alle Patienten mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  %.

Tabelle 17. Datenbasis für die Durchführung des Kaplan-Meier-Verfahrens sowie des Breslow-Tests

Case Processing Summary				
HbA1cGRP	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
HbA1c $< 6,5$ %	744	64	680	91,4 %
HbA1c $\geq 6,5$ %	261	35	226	86,6 %
Overall	1005	99	906	90,1 %

Bei Betrachtung der Überlebenskurven zeigt sich bei beiden Gruppen zunächst ein relativ steiler, fast identischer Abfall auf einen kumulativen Prozentanteil überlebender Patienten von ca. 90 % innerhalb von 20 Tagen. Der Tabelle ließ sich entnehmen, dass der prozentuale Anteil lebender Patienten am 20. Beobachtungstag bei 87 % (Gruppe 1) bzw. 90 % (Gruppe 0) lag. Anschließend zeigt sich ein unterschiedlicher Verlauf der beiden Kurven. Während die Überlebenskurve der Patientengruppe mit höheren HbA1c-Werten den steilen Abfall bis zu einem Prozentanteil von 0,78 fortsetzt, zeigt sich bei den Subdiabetikern und stoffwechselgesunden Patienten ein flacherer Kurvenabfall

bis ca. 0,82 am etwa 100. Beobachtungstag. Beide Kurven verlaufen im Anschluss bis zum Ende der Beobachtungszeit (also für ca. 700 Tage) horizontal. Die Patientengruppe mit den niedrigeren HbA1c-Werten hatte am 266. Beobachtungstag noch einen Todesfall zu verzeichnen, während bei Gruppe 1 ab dem 92. Beobachtungstag nur noch Zensurierungen stattfanden.

Die Sterbekurve zeigt bei beiden Gruppen zunächst einen sehr ähnlichen steilen Anstieg bis etwa 12 % des kumulativen Prozentanteils verstorbener Patienten. An diesem Punkt trennen sich die Kurven, wobei die Patientengruppe mit höheren HbA1c-Werten den steilen Anstieg bis 0,25 fortsetzt, um dann in einen horizontalen Verlauf überzugehen. Gruppe 0 hingegen weist noch bis zu einem prozentualen Anteil von 0,19 einen relativ steilen Anstieg der Sterbekurve auf und präsentiert dann einen horizontalen Verlauf mit einer Stufe im Bereich des ca. 300. Beobachtungstages. Sie endet bei einem kumulativen Prozentanteil verstorbener Patienten von ca. 20 %.

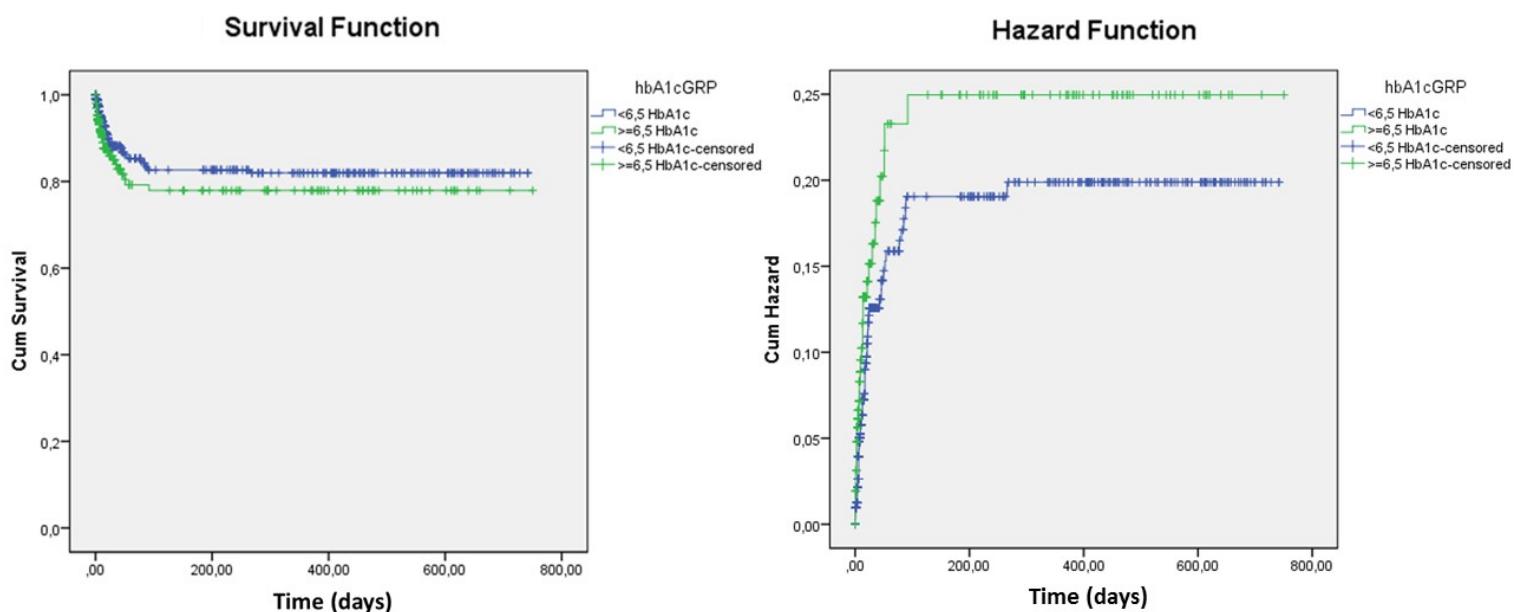


Abbildung 15. Graphische Darstellung der Überlebensfunktion und Sterbefunktion mit Gruppenvergleich (HbA1c)

Die Schätzung der mittleren Überlebenszeit ergab für die Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % 590 Tage und für die Gruppe mit niedrigeren HbA1c-Werten 615 Tage.

Tabelle 18. Schätzung der mittleren Überlebenszeit mit Gruppenvergleich (HbA1c)

Means for the Survival Time				
Mean <sup>a</sup>				
95% Confidence Interval				
HbA1cGRP	Estimate	SE	Lower Bound	Upper Bound
HbA1c <6,5 %	615,2	16,0	583,8	646,6
HbA1c ≥6,5 %	589,8	26,8	537,3	642,4
Overall	613,0	13,9	585,8	640,3
a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.				

Estimate = Schätzung der mittleren Überlebenszeit in Tagen; SE = Standardfehler

Ein zuverlässiger statistischer Vergleich der Überlebenszeiten der Gruppen wurde durch die Anwendung des „Breslow-Tests“ (Generalized Wilcoxon-Test) ermöglicht. Anhand des p-Wertes ( $p=0,024$ ) konnte die Signifikanz der unterschiedlichen Überlebenszeiten der Gruppen festgestellt werden. Somit konnte die Aussage getroffen werden, dass die Patientengruppe mit höheren HbA1c-Werten eine signifikant niedrigere mittlere Überlebenszeit aufwies.

Tabelle 19. Ergebnis des Breslow-Tests (Gruppenvergleich HbA1c)

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	p-value
Breslow (Generalized Wilcoxon)	5,093	1	0,024
Tarone-Ware	4,235	1	0,040
Test of equality of survival distributions			

Chi-Square = Test-Statistik; df = Anzahl an Freiheitsgraden; p-value = p-Wert

### 3.2.2.3 Gruppenvergleich: kardiochirurgische, allgemein-chirurgische und nicht-chirurgische Patienten

Für den zweiten Gruppenvergleich der Überlebenszeiten wurde zunächst mit Orientierung an der Aufnahmediagnose eine Unterteilung der Patienten in kardiochirurgische, allgemein-chirurgische und nicht-chirurgische Patienten durchgeführt. Da es sich bei den nicht-chirurgischen Patienten zum überwiegenden Teil um internistische Patienten handelt, werden sie im weiteren Verlauf zur Vereinfachung als solche bezeichnet.

Tabelle 20. Datenbasis für die Durchführung des Kaplan-Meier-Verfahrens sowie des Breslow-Tests

Case Processing Summary				
	Total N	N of Events	Censored	
			N	Percent
<b>1) Cardiac surgery patients</b>	531	16	515	97,0 %
<b>2) Surgical patients</b> (cardiac surgery excluded)	203	21	182	89,7 %
<b>3) Non-surgical patients</b> (medical & neurological)	271	62	209	77,1 %
<b>Overall</b>	1005	99	906	90,1 %

Die Überlebenskurven der drei Patientengruppen der Intensivstation stellen sich sehr unterschiedlich dar. Die Kurve der kardiochirurgischen Patienten zeigt von Anfang an einen relativ flachen Abfall, der dann zügig in einen horizontalen Verlauf bei einem kumulativen Prozentanteil von 93 % übergeht. Die Überlebenskurve der anderen chirurgischen Patienten endet nach einem anfänglich steilen Abfall mit zwei Stufen auf einen kumulativen Prozentanteil überlebender Patienten von ca. 76 % ebenfalls in einem langen horizontalen Verlauf. Die Überlebenskurve der internistischen Patienten zeigt einen langen, steilen Abfall bis auf 62 % bevor sie in den finalen horizontalen Verlauf übergeht, der eine Stufe aufweist. Der horizontale Verlauf der Überlebenskurve der internistischen und allgemein-chirurgischen Patienten beginnt fast zeitgleich beim ca. 100. Beobachtungstag, während der Übergang bei kardiochirurgischen Patienten schon früher erfolgt (ca. 50. Tag). Jedoch ist bei der Kurve dieser Patientengruppe am 90. Tag noch eine Stufe zu erkennen.

Bei der Betrachtung der Sterbekurve fällt zunächst ein kurzer gemeinsamer Verlauf der Kurven der internistischen und allgemein-chirurgischen Patienten auf. Dieser sehr steile Anstieg endet bei den chirurgischen Patienten allerdings schon bei einem kumulativen Prozentanteil verstorbener Patienten von 13 % und geht dann in einen stufigen und steilen Anstieg auf 27 % über, bevor der horizontale Verlauf der Kurve am ca. 100. Beobachtungstag beginnt. Bei den internistischen Patienten setzt sich der sehr steile Anstieg der Kurve bis auf 40 % fort, um dann in Form von zwei großen Stufen bis auf 47 % zu klettern und dort in einem langen horizontalen Verlauf zu enden. Die

Sterbekurve der kardio-chirurgischen Patienten zeigt verglichen mit den anderen beiden Kurven einen deutlich flacheren Anstieg gefolgt von einem horizontalen Verlauf bei einem kumulativen Prozentanteil verstorbener Patienten von 7 %.

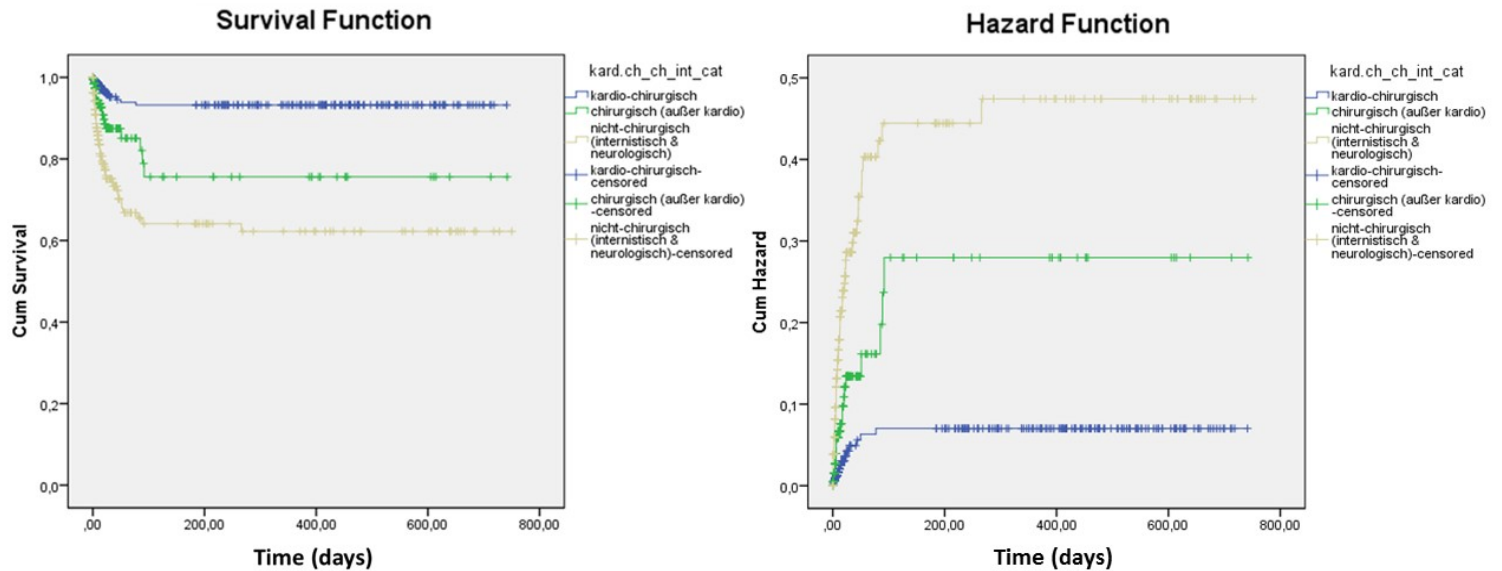


Abbildung 16. Graphische Darstellung der Überlebensfunktion und Sterbefunktion mit Gruppenvergleich (kard/ch/int)

Die geschätzten mittleren Überlebenszeiten differierten bei diesen Patientengruppen in besonders großem Ausmaß. Für die kardiochirurgischen Patienten ergab die Schätzung der mittleren Überlebenszeit 693 Tage, bei den anderen chirurgischen Patienten lag sie bei 572 Tagen. Die mittlere Überlebenszeit der internistischen Patienten wurde auf 480 Tage geschätzt.

Tabelle 21. Schätzung der mittleren Überlebenszeit mit Gruppenvergleich (kard/ch/int)

Means for the Survival Time				
Mean <sup>a</sup>				
95 % Confidence Interval				
	Estimate	SE	Lower Bound	Upper Bound
1) Cardiac surgery patients	692,9	12,7	667,9	717,8
2) Surgical patients (cardiac surgery excluded)	572,2	41,4	491,1	653,4
3) Non-surgical patients (medical & neurological)	480,5	31,0	419,7	541,2
Overall	613,0	13,9	585,8	640,3

a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.

Estimate = Schätzung der mittleren Überlebenszeit in Tagen; SE = Standardfehler

Mit Hilfe des Breslow-Tests konnte nachgewiesen werden, dass diese Unterschiede der Überlebenszeiten Signifikanz erreichten.

Tabelle 22. Ergebnis des Breslow-Tests (Gruppenvergleich kard/ch/int)

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	p-value
Breslow (Generalized Wilcoxon)	65,024	2	0,000
Tarone-Ware	69,527	2	0,000

Test of equality of survival distributions

Chi-Square = Test-Statistik; df = Anzahl an Freiheitsgraden; p-value = p-Wert

### 3.2.2.4 Gruppenvergleich: septische und nicht-septische Patienten

Da im Rahmen der deskriptiven Statistik ein besonders hoher APACHE II Score sowie eine hohe Krankenhausmortalitätsrate der septischen Patienten ermittelt werden konnte, beschäftigte sich der dritte Gruppenvergleich, für den das Kaplan-Meier-Verfahren eingesetzt wurde, mit der Auswirkung einer Sepsis auf die Überlebenszeit von Intensivstationspatienten.

Tabelle 23. Datenbasis für die Durchführung des Kaplan-Meier-Verfahrens sowie des Breslow-Tests

Case Processing Summary				
			Censored	
Sepsis	Total N	N of Events	N	Percent
no	940	82	858	91,3 %
yes	65	17	48	73,8 %
Overall	1005	99	906	90,1 %

Der deskriptive Vergleich der Überlebenszeiten von septischen Intensivstationspatienten mit Patienten ohne Sepsis erfolgte anhand folgender Überlebens- bzw. Sterbekurven. Beide Überlebenskurven zeigen zunächst einen steilen Abfall. Dieser flacht jedoch bei den nicht-septischen Patienten relativ schnell ab und mündet in einen horizontalen Verlauf bei einem kumulativen Prozentanteil überlebender Patienten von 82 %. Bei den septischen Patienten setzt sich der steile Abfall der Kurve bis auf einen Prozentsatz von 0,73 fort und geht nach einem weiteren schrittförmigen Abfall in einen horizontalen Verlauf bei einem kumulativen Prozentanteil überlebender Patienten von 70 % über. Die Kurve der septischen Patienten erreicht früher den horizontalen Verlauf als die der nicht-septischen.

Beide Sterbekurven weisen zunächst einen steilen Anstieg auf. Die Kurve der nicht-septischen Patienten flacht jedoch früh ab und verläuft ab dem ca. 100. Beobachtungstag bei einem kumulativen Prozentanteil verstorbener Patienten von ca. 20 % horizontal. Die Sterbekurve septischer Patienten behält den steilen Verlauf bis zu einem Prozentanteil von 30 % bei und geht nach einem weiteren stufenförmigen Anstieg auf 35 % in die finale horizontale Phase über.

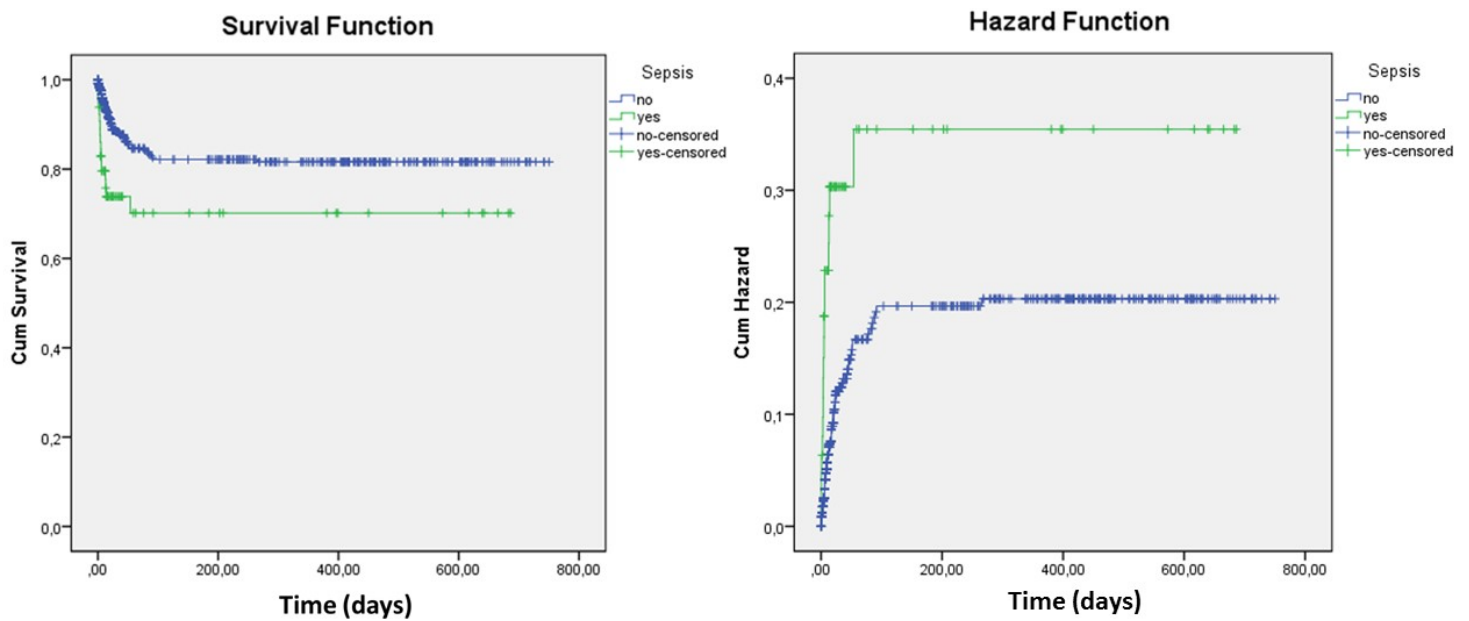


Abbildung 17. Graphische Darstellung der Überlebensfunktion und Sterbefunktion mit Gruppenvergleich (Sepsis)

Die geschätzten mittleren Überlebenszeiten unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen beträchtlich. Während diese bei den septischen Patienten 485 Tage betrug, ergab die Schätzung der mittleren Überlebenszeit bei den Patienten ohne Sepsis 619 Tage.

Tabelle 24. Schätzung der mittleren Überlebenszeit mit Gruppenvergleich (Sepsis)

Means for the Survival Time				
Mean <sup>a</sup>				
95% Confidence Interval				
Sepsis	Estimate	SE	Lower Bound	Upper Bound
no	619,2	14,5	590,6	647,7
yes	484,7	43,3	399,9	569,6
Overall	613,0	13,9	585,8	640,3
a. Estimation is limited to the largest survival time if it is censored.				

Estimate = Schätzung der mittleren Überlebenszeit in Tagen; SE = Standardfehler

Die Unterschiede der Überlebenszeiten erwiesen sich auch bei diesen Gruppen als signifikant.



Tabelle 25. Ergebnis des Breslow-Tests (Gruppenvergleich Sepsis)

Overall Comparisons			
	Chi-Square	df	p-value
<b>Breslow (Generalized Wilcoxon)</b>	28,884	1	0,000
<b>Tarone-Ware</b>	22,139	1	0,000
Test of equality of survival distributions			
<i>Chi-Square = Test-Statistik; df = Anzahl an Freiheitsgraden; p-value = p-Wert</i>			

### 3.2.3 Multivariate Cox-Regressionsanalyse

#### 3.2.3.1 Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs

Die Analyse des unabhängigen Einflusses verschiedener Variablen auf die Überlebenszeit erfolgte unter Anwendung des multivariaten Cox-Regressionsmodells (Prädiktionsmodell nach Cox; 1984).

Bei der Analyse der Überlebenszeit in Tagen wurde das Datum der Aufnahme auf die Intensivstation als Startzeitpunkt (Anfangsdatum) und das Todesdatum als Ereigniszeitpunkt (Enddatum) definiert. Die Überlebenszeit entsprach folglich der Zeitspanne zwischen den beiden Daten. Bei 91 Patienten trat innerhalb des Beobachtungszeitraumes der Tod ein, Zensierungen betrafen dementsprechend 871 Patienten. Bei zensierten Patienten mit fehlenden „Follow-up“-Daten wurde der Zeitraum zwischen Aufnahme auf die Intensivstation bis Entlassung aus dem Krankenhaus als minimale Überlebensdauer in die Analyse miteinbezogen.

Da die Datenerhebung im Rahmen einer Sichtung der Behandlungsdokumentation erfolgte, konnte nicht für jede Variable ein vollständiger Datensatz erhoben werden. Dies hat zur Folge, dass nur 962 Patienten (von 1005 Patienten) in die Cox-Regressionsanalyse eingeschlossen werden konnten. Ursprünglich sollte auch der Body-Mass-Index als erklärende Variable im Regressionsmodell fungieren. Da jedoch für alle zu untersuchenden Variablen ein vollständiger Datensatz für die Durchführung der Cox-Regression erforderlich ist und von nur 844 Patienten ein BMI-Wert vorlag, hätten 100 Patienten vom gesamten Modell ausgeschlossen werden müssen. Darüber hinaus konnte ein Einfluss des BMI auf die Überlebensrate im Rahmen einer Zwischenanalyse

ausgeschlossen werden. Diese beiden Tatsachen bildeten die Grundlage für die Entscheidung den BMI nicht als Variable in das finale Cox-Regressionsmodell einzubeziehen.

*Tabelle 26. Datenbasis für die Durchführung der multivariaten Analyse*

		<b>N</b>	<b>Percent</b>
<b>Cases available in analysis</b>	Event*	91	9,1 %
	Censored	871	86,7 %
	Total	962	95,7 %
<b>Cases dropped</b>	Cases with missing values	43	4,3 %
<b>Total</b>		1005	100,0 %

*\* Abhängige Variable: Überlebenszeit in Tagen*

### **3.2.3.1.1 Rückwärtsgerichtete, schrittweise Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs**

Im ersten Schritt wurden die bereits erwähnten 35 Einflussgrößen in das Cox-Regressionsmodell aufgenommen. Innerhalb der folgenden 24 Schritte wurden alle Variablen exkludiert, die keinen signifikanten Einfluss auf die Überlebenszeit (abhängige Variable) aufwiesen.

Tabelle 27. Rückwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse:  
Schritt 1: Aufnahme aller zu untersuchenden Variablen

		Variables in the Equation					95,0 % CI for Exp(B)		
		B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1	kategoriale Variablen			18,028	2	0,000			
	Vergleich kard. mit intern.	-1,858	0,441	17,754	1	0,000	0,156	0,066	0,370
	Vergleich ch. mit intern.	-0,267	0,321	0,693	1	0,405	0,765	0,408	1,437
	HbA1c ≥6,5 %	0,088	0,293	0,091	1	0,763	1,092	0,615	1,939
	Eythrozytenkonzentrate	-0,312	0,331	0,884	1	0,347	0,732	0,382	1,402
	Geschlecht	-0,356	0,249	2,052	1	0,152	0,700	0,430	1,140
	Alter	0,028	0,009	9,350	1	0,002	1,028	1,010	1,047
	maschinelle Beatmung (Dauer)	0,003	0,004	0,751	1	0,386	1,003	0,996	1,011
	V_Hepatitis	0,299	0,232	1,659	1	0,198	1,348	0,856	2,124
	V_Dialysepflichtigkeit	0,773	0,480	2,598	1	0,107	2,167	0,846	5,547
	V_aktive Krebserkrankung	0,570	0,271	4,407	1	0,036	1,768	1,039	3,010
	V_Diabetes mellitus Typ I	-9,809	282,303	0,001	1	0,972	0,000	0,000	1,09*10 <sup>236</sup>
	V_Diabetes mellitus Typ II	-0,095	0,302	0,098	1	0,754	0,910	0,503	1,646
	V_akute Niereninsuffizienz	1,090	0,270	16,297	1	0,000	2,975	1,752	5,050
	Sepsis	-0,410	0,344	1,424	1	0,233	0,664	0,338	1,301
	V_koronare Herzkrankheit/ Z.n. Bypass-OP	0,144	0,275	0,273	1	0,602	1,155	0,673	1,980
	V_Z.n. Schlaganfall	0,461	0,356	1,679	1	0,195	1,586	0,789	3,187
	V_chronische Niereninsuffizienz	0,036	0,293	0,015	1	0,902	1,037	0,584	1,841
	V_chronische Herzinsuffizienz	-0,115	0,301	0,145	1	0,704	0,892	0,494	1,609
	V_COPD	0,258	0,292	0,782	1	0,377	1,295	0,730	2,296
	V_Dyslipidämie	-0,148	0,271	0,300	1	0,584	0,862	0,507	1,466
	V_Hämatologische Malignome	0,808	0,495	2,662	1	0,103	2,243	0,850	5,919
	V_arterielle Hypertonie	0,054	0,287	0,035	1	0,852	1,055	0,601	1,854
	V_HIV-Infektion/ Immunschwäche	-0,070	1,048	0,005	1	0,946	0,932	0,120	7,266
	V_Leberversagen	1,068	0,681	2,459	1	0,117	2,911	0,766	11,067
	Raucherstatus	0,131	0,329	0,158	1	0,691	1,140	0,598	2,172
	K_akute Niereninsuffizienz	0,579	0,283	4,174	1	0,041	1,784	1,024	3,108
	K_Dialysepflichtigkeit	0,451	0,347	1,687	1	0,194	1,570	0,795	3,102
	V_Insulinpflichtigkeit	-0,793	0,456	3,023	1	0,082	0,452	0,185	1,106
	minimale Glukosespiegel	0,322	0,088	13,454	1	0,000	1,380	1,162	1,639
	glykämische Variabilität (SD)	-0,084	0,101	0,684	1	0,408	0,920	0,755	1,121
	verabreichte Insulineinheiten	-0,002	0,004	0,175	1	0,676	0,998	0,990	1,007
	Immunsuppressiva	-1,176	0,869	1,830	1	0,176	0,309	0,056	1,695
	Kreislaufstabilisierende Med.	0,519	0,273	3,633	1	0,057	1,681	0,985	2,868
	Antidiabetika	-10,155	398,422	0,001	1	0,980	0,000	0,000	
	K_hypoglykämische Episoden	1,305	0,409	10,193	1	0,001	3,686	1,655	8,211

B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler von B; Wald = Wald-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert; Exp(B) = Hazard Ratio; Konfidenzintervall von Exp(B)

Diese Rückwärtselimination der multivariate Analyse umfasste 25 Schritte und zeigte schließlich, dass acht Variablen das Gesamtüberleben signifikant beeinflussten. Das Auftreten von hypoglykämischen Episoden war mit einem 2,6-fach erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert ( $p=0,01$ ). Ein vorbestehendes akutes Nierenversagen bei der Krankenhausaufnahme wirkte sich etwas schwerwiegender (Faktor 2,65;  $p<0,001$ ) auf die Sterberate aus als ein stationär neu aufgetretenes (Faktor 1,9;  $p=0,011$ ). Aktive

Krebserkrankungen verdoppelten fast das Sterberisiko (Faktor 1,84;  $p=0,014$ ). Die multivariate Analyse konnte belegen, dass die minimalen Glukosewerte einen signifikanten Einfluss auf die Sterberate zeigten ( $p<0,001$ ). Eine Erhöhung der minimalen Glukosekonzentration pro 1 mmol/l war mit einer Steigerung des Mortalitätsrisikos um 30 % assoziiert. Es konnte auch gezeigt werden, dass sich das Risiko zu versterben pro Lebensjahr um 3,1 % erhöhte ( $p<0,001$ ). Eine prästationäre Insulinpflichtigkeit zeigte einen protektiven Effekt. Sie senkte das Sterberisiko um 60 % (Faktor 0,4;  $p=0,019$ ).

Bezüglich der kategorialen Variablen konnte gezeigt werden, dass kardiochirurgische Patienten verglichen mit internistischen Patienten ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko aufwiesen (Faktor 0,2;  $p<0,001$ ). Der Vergleich der Gesamtmortalität zwischen allgemein-chirurgischen (nicht-kardiochirurgischen) und internistischen Patienten erbrachte hingegen keinen signifikanten Unterschied (Faktor 0,81;  $p=0,48$ ).

Tabelle 28. Rückwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse: Variablen mit signifikantem Einfluss

Variables in the Equation									
							95,0 % CI for Exp(B)		
		B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	Lower	Upper
Step 25	kategoriale Variablen			22,847	2	0,000			
	Vergleich kard. mit intern.	-1,601	0,342	21,955	1	0,000	0,202	0,103	0,394
	Vergleich ch. mit intern.	-0,206	0,290	0,505	1	0,477	0,814	0,461	1,437
	Alter	0,031	0,008	14,208	1	0,000	1,031	1,015	1,048
	V_aktive Krebserkrankung	0,610	0,249	6,002	1	0,014	1,840	1,130	2,997
	V_akute Niereninsuffizienz	0,973	0,243	15,979	1	0,000	2,645	1,642	4,260
	K_akute Niereninsuffizienz	0,643	0,254	6,397	1	0,011	1,902	1,156	3,131
	V_Insulinpflichtigkeit	-0,924	0,395	5,473	1	0,019	0,397	0,183	0,861
	minimale Glukosespiegel	0,264	0,072	13,299	1	0,000	1,302	1,130	1,501
	K_hypoglykämische Episoden	0,955	0,368	6,722	1	0,010	2,599	1,262	5,350

*B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler von B; Wald = Wald-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert; Exp(B) = Hazard Ratio; Konfidenzintervall von Exp(B)*

Ein HbA1c-Wert von  $\geq 6,5$  % zeigte in der rückwärtsgerichteten schrittweisen Auswahl keinen signifikanten Einfluss und wurde schon im sechsten Schritt (von 25 Schritten)

eliminiert. In der folgenden Tabelle sind die Variablen aufgeführt, die in den entsprechenden Schritten der Cox-Regressionsanalyse exkludiert wurden.

*Tabelle 29. Rückwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse:  
eliminierte Variablen bei Schritt fünf bis sieben*

Variables not in the Equation		Score	df	p-value
Step 5	V_Diabetes mellitus Typ II	0,071	1	0,789
	V_chronische Niereninsuffizienz	0,010	1	0,918
	V_HIV-Infektion/ Immunschwäche	0,008	1	0,929
	V_arterielle Hypertonie	0,019	1	0,890
Step 6	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,048	1	0,827
	V_Diabetes mellitus Typ II	0,039	1	0,843
	V_chronische Niereninsuffizienz	0,007	1	0,932
	V_HIV-Infektion/ Immunschwäche	0,009	1	0,925
Step 7	V_arterielle Hypertonie	0,020	1	0,887
	V_chronische Herzinsuffizienz	0,161	1	0,689
	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,077	1	0,782
	V_Diabetes mellitus Typ II	0,047	1	0,829
	V_chronische Niereninsuffizienz	0,003	1	0,960
	V_HIV-Infektion/ Immunschwäche	0,006	1	0,940
	V_arterielle Hypertonie	0,002	1	0,966

*Score = Score-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert*

Der Wert der Wald-Statistik entscheidet darüber, welche Variablen beim nächsten Schritt aus dem Modell exkludiert werden, weil sie für die Mortalitätsrate nicht von Relevanz sind. In der folgenden Tabelle sind die Werte der Wald-Statistik des HbA1c-Spiegels sowie exemplarisch die des Patientenalters in den einzelnen Eliminationsschritten aufgeführt. Da der HbA1c-Wert im Gegensatz zum Alter keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate hat, fallen die Werte der Waldstatistik für diese Variable entsprechend gering aus.

Tabelle 30. Rückwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse: Vergleich der Werte der Wald-Statistik

		Variables in the Equation					95,0 % CI for Exp (B)		
		B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,088	0,293	0,091	1	0,763	1,092	0,615	1,939
	Alter	0,028	0,009	9,350	1	0,002	1,028	1,010	1,047
Step 2	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,089	0,293	0,093	1	0,761	1,093	0,616	1,940
	Alter	0,028	0,009	9,500	1	0,002	1,028	1,010	1,047
Step 3	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,085	0,290	0,085	1	0,770	1,088	0,616	1,923
	Alter	0,028	0,009	9,848	1	0,002	1,029	1,011	1,047
Step 4	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,082	0,290	0,081	1	0,776	1,086	0,615	1,916
	Alter	0,029	0,009	10,743	1	0,001	1,029	1,012	1,047
Step 5	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,061	0,279	0,048	1	0,827	1,063	0,616	1,835
	Alter	0,029	0,009	10,928	1	0,001	1,029	1,012	1,047

B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler von B; Wald = Wald-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert; Exp(B) = Hazard Ratio; Konfidenzintervall von Exp(B)

Der rückwärtsgerichteten, schrittweisen Cox-Regressionsanalyse zur Folge hatten folgende 24 Variablen keinen signifikanten Einfluss auf die Gesamtmortalität und schieden somit im Rahmen der Rückwärtselimination aus dem Modell aus. Die Werte der Score-Statistik wurden für alle Variablen berechnet, die sich aktuell nicht im Cox-Modell befanden, um zu entscheiden, ob sie für die Mortalitätsrate von Relevanz sind. Dementsprechend ergab die Score-Statistik in der folgenden Tabelle ausschließlich kleine Werte.

Tabelle 31. Rückwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse: Variablen ohne signifikanten Einfluss

Variables not in the Equation			
	Score	df	p-value
Step 25 HbA1c $\geq 6,5$ %	0,012	1	0,914
Erythrozytenkonzentrate	0,209	1	0,648
Geschlecht	1,731	1	0,188
maschinelle Beatmung (Dauer)	2,539	1	0,111
V_Hepatitis	1,100	1	0,294
V_Diabetes mellitus Typ I	0,225	1	0,635
V_Diabetes mellitus Typ II	0,135	1	0,713
Sepsis	0,232	1	0,630
V_Koronare Herzkrankheit/ Z.n. Bypass-OP	0,395	1	0,530
V_Z.n. Schlaganfall	3,013	1	0,083
V_chronische Niereninsuffizienz	0,014	1	0,905
V_chronische Herzinsuffizienz	0,116	1	0,734
V_COPD	0,562	1	0,453
V_Dyslipidämie	0,137	1	0,712
V_Hämatologische Malignome	1,881	1	0,170
V_arterielle Hypertonie	0,027	1	0,870
V_HIV-Infektion/ Immunschwäche	0,048	1	0,827
V_Leberversagen	3,022	1	0,082
Raucherstatus	1,077	1	0,299
glykämische Variabilität (SD)	1,401	1	0,237
verabreichte Insulineinheiten	0,173	1	0,677
Immunsuppressiva	0,838	1	0,360
Kreislaufstabilisierende Med.	3,344	1	0,067
Antidiabetika	0,205	1	0,650

Score = Score-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert

Zusätzlich zu den dargestellten 24 Variablen zeigten auch eine vorbestehende sowie stationär auftretende Dialysepflichtigkeit keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate. Da diese Variablen einen relativ hohen Wert der Wald-Statistik aufwiesen, blieben sie bis zum letzten Schritt im Modell enthalten und wurden dann aber aufgrund ihres p-Wertes als nicht signifikant bewertet.

Auch die Zugehörigkeit zur Gruppe der allgemein-chirurgischen Patienten im Vergleich zur Gruppe der internistischen Patienten zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate. Da die kategoriale Kovariate als eine Variable mit zwei Ausprägungen

zu sehen ist und die Zugehörigkeit zur Gruppe der kardiochirurgischen Patienten Signifikanz zeigte, verblieb diese Variable bis zum Schluss im Modell.

Tabelle 32. Rückwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse: im Modell verbleibende Variablen

Variables in the Equation									
							95,0 % CI for Exp(B)		
		B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	Lower	Upper
Step 25	kategoriale Variablen			22,847	2	0,000			
	Vergleich kard. mit intern.	-1,601	0,342	21,955	1	0,000	0,202	0,103	0,394
	Vergleich ch. mit intern.	-0,206	0,290	0,505	1	0,477	0,814	0,461	1,437
	Alter	0,031	0,008	14,208	1	0,000	1,031	1,015	1,048
	V_aktive Krebserkrankung	0,610	0,249	6,002	1	0,014	1,840	1,130	2,997
	V_akute Niereninsuffizienz	0,973	0,243	15,979	1	0,000	2,645	1,642	4,260
	K_akute Niereninsuffizienz	0,643	0,254	6,397	1	0,011	1,902	1,156	3,131
	V_Insulinpflichtigkeit	-0,924	0,395	5,473	1	0,019	0,397	0,183	0,861
	minimale Glukosespiegel	0,264	0,072	13,299	1	0,000	1,302	1,130	1,501
	K_hypoglykämische Episoden	0,955	0,368	6,722	1	0,010	2,599	1,262	5,350
	V_Dialysepflichtigkeit	0,758	0,410	3,421	1	0,064	2,135	0,956	4,769
	K_Dialysepflichtigkeit	0,559	0,318	3,098	1	0,078	1,750	0,938	3,262

B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler von B; Wald = Wald-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert; Exp(B) = Hazard Ratio; Konfidenzintervall von Exp(B)

### 3.2.3.1.2 Vorwärtsgerichtete, schrittweise Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs

Die Vorwärtsselektion der Cox-Regressionsanalyse erfolgte in zehn Schritten und zeigte acht Variablen mit signifikantem Einfluss auf die Überlebenszeit. Davon stimmten sieben Kovariaten mit denen der rückwärtsgerichteten Cox-Regressionsanalyse überein, jedoch konnte der prästationären Insulinpflichtigkeit im Gegensatz zur Rückwärtselimination keine signifikante Beeinflussung des Gesamtüberlebens zugeordnet werden. Die Anzahl der Tage der Beatmungspflichtigkeit zeigte hingegen nur bei der vorwärtsgerichteten Auswahl einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate. Dabei stieg mit jedem Tag der maschinellen Beatmung das Mortalitätsrisiko um 5 % ( $p=0,038$ ).

Bezüglich der kategorialen Variablen zeigte sich bei der Vorwärtsselektion und Rückwärtselimination ein sehr ähnliches Ergebnis. Die kardiochirurgischen Patienten



wiesen verglichen mit den internistischen Patienten ein signifikant niedrigeres Mortalitätsrisiko auf (Faktor 0,22;  $p < 0,001$ ). Der Vergleich der Gesamtmortalität zwischen allgemein-chirurgischen (nicht-kardiochirurgischen) und internistischen Patienten erbrachte erneut kein signifikantes Ergebnis (Faktor 0,8;  $p = 0,438$ ).

Der Einfluss des Alters auf die Mortalitätsrate fiel bei der Vorwärtsselektion mit einer Erhöhung um 2,9 % pro Lebensjahr ( $p < 0,001$ ) etwas milder aus als bei der rückwärtsgerichteten Analyse (Faktor 1,031). Ebenso verhielt es sich mit dem Einfluss der minimalen Glukosewerte auf das Sterberisiko (Faktor 1,24 pro 1 mmol/l ( $p = 0,003$ ) im Vergleich zu Faktor 1,3). Das Auftreten von hypoglykämischen Episoden erhöhte das Mortalitätsrisiko in der vorwärtsgerichteten Cox-Regressionsanalyse mit einem Faktor von 3,19 ( $p = 0,001$ ) deutlicher als in der Rückwärtselimination (Faktor 2,6). Der Einfluss eines vorbestehenden akuten Nierenversagens auf die Gesamtmortalität wurde bei beiden Regressionsanalysen fast identisch beziffert (Faktor 2,67 im Vergleich zu Faktor 2,65).

Ein vorbestehendes akutes Nierenversagen bei der Krankenhausaufnahme wirkte sich auch bei der vorwärtsgerichteten Cox-Regressionsanalyse schwerwiegender (Faktor 2,67;  $p < 0,001$ ) auf das Mortalitätsrisiko aus als ein neu aufgetretenes während des stationären Aufenthalts (Faktor 1,7;  $p = 0,033$ ), wobei dem akuten Nierenversagen als Komplikation in der Vorwärtsselektion ein etwas geringerer Einfluss zugesprochen wurde (Faktor 1,7 im Vergleich zu 1,9). Das Sterberisiko wurde durch das Vorliegen einer aktiven Krebserkrankung bei der Vorwärtsselektion stärker beeinflusst als bei der Rückwärtselimination (Faktor 2,12 ( $p = 0,002$ ) im Vergleich zu Faktor 1,84).

Tabelle 33. Vorwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse: Variablen mit signifikantem Einfluss

Variables in the Equation									
							95,0 % CI for Exp(B)		
		B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	Lower	Upper
Step 10	kategoriale Variablen			20,257	2	0,000			
	Vergleich kard. mit intern.	-1,538	0,348	19,579	1	0,000	0,215	0,109	0,425
	Vergleich ch. mit intern.	-0,223	0,287	0,600	1	0,438	0,800	0,456	1,406
	Alter	0,028	0,008	12,578	1	0,000	1,029	1,013	1,045
	maschinelle Beatmung (Dauer)	0,005	0,003	4,293	1	0,038	1,005	1,000	1,011
	V_aktive Krebserkrankung	0,750	0,245	9,414	1	0,002	2,118	1,311	3,420
	V_akute Niereninsuffizienz	0,981	0,241	16,642	1	0,000	2,668	1,665	4,275
	K_akute Niereninsuffizienz	0,530	0,248	4,558	1	0,033	1,699	1,044	2,763
	minimale Glukosespiegel	0,217	0,072	9,102	1	0,003	1,242	1,079	1,431
K_hypoglykämische Episoden	1,160	0,354	10,756	1	0,001	3,188	1,595	6,376	

B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler von B; Wald = Wald-Statistik; df = Zahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert; Exp(B) = Hazard Ratio; Konfidenzintervall von Exp(B)

Da ein HbA1c-Wert von  $\geq 6,5$  % zu keinem Zeitpunkt eine relevante Erklärungskraft für das Modell mit signifikantem Einfluss auf die Gesamtmortalität zeigte, wurde er bei der Vorwärtsselektion nicht in das Modell aufgenommen. Die Werte der Score-Statistik wurden für jede Variable berechnet, die sich aktuell nicht im Cox-Regressionsmodell befand um zu entscheiden, ob sie für die Mortalitätsrate von Relevanz ist und somit hinzugefügt werden sollte. In der folgenden Tabelle sind die Werte der Score-Statistik für den HbA1c-Wert und das Patientenalter in der Vorwärtsselektion abgebildet. Das Patientenalter beeinflusste die Mortalitätsrate signifikant. Diese Variable wies ihrer Relevanz entsprechend hohe Werte der Score-Statistik auf, die dazu führten, dass sie schon im dritten Schritt in das Modell aufgenommen wurde. Im Vergleich dazu fielen die Werte der Score-Statistik für den HbA1c-Wert sehr klein aus, weshalb er bis zuletzt nicht in das Cox-Regressionsmodell aufgenommen wurde.

Tabelle 34. Vorwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse: Entwicklung des Wertes der Score-Statistik

Variables not in the Equation				
		Score	df	p-value
Step 1	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,503	1	0,478
	Alter	13,343	1	0,000
Step 2	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,296	1	0,586
	Alter	16,105	1	0,000
Step 3	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,014	1	0,906
Step 4	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,001	1	0,981
Step 5	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,009	1	0,926
Step 6	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,005	1	0,945
Step 7	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,483	1	0,487
Step 8	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,570	1	0,450
Step 9	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,483	1	0,487
Step 10	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,503	1	0,478

Score = Score-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert

### 3.2.3.1.3 Überlebenskurve und Sterbekurve

Im Folgenden sind sowohl die Überlebenskurve als auch die Mortalitätskurve unter Einbeziehung der errechneten Mittelwerte der Variablen dargestellt. Bei der Überlebenskurve ist auf der Ordinate der kumulative Prozentanteil lebender Patienten (kumulative Überlebenswahrscheinlichkeit) aufgetragen. Auf der Abszisse wird die Überlebenszeit ab dem Datum der Aufnahme auf die Intensivstation in Tagen abgebildet. Bei der Mortalitätskurve ist auf der y-Achse der kumulative Prozentanteil verstorbener Patienten (kumulative Sterbewahrscheinlichkeit) aufgetragen. Es zeigt sich ein relativ steiler, fast linearer Abfall der Überlebenskurve auf 95 % innerhalb der ersten 20 Tage nach Aufnahme auf die Intensivstation. Zwischen dem ca. 25. und 35. Tag kommt es zu keinen weiteren Todesfällen, was sich in einem horizontalen Verlauf der Überlebenskurve widerspiegelt. Es folgt ein konvexer Anteil der Kurve zwischen dem ca. 35. und 55. Überlebenstag mit anschließender Plateauphase ohne Todesfälle über einen Zeitraum von ca. 20 Tagen. Der letzte Teil der Überlebenskurve zeigt einen relativ gleichmäßigen, treppenartigen, im Vergleich zu Anfangsphase deutlich flacheren Verlauf und endet bei einer Überlebensrate von ca. 91 % am etwa 92.Tag. Die Mortalitätskurve stellt den horizontal gespiegelten Verlauf der Überlebenskurve dar.

Covariate Means	
Vergleich kard. mit intern.	0,528
Vergleich ch. mit intern.	0,202
HbA1c $\geq 6,5$ %	0,258
Eythrozytenkonzentrate	0,077
Geschlecht	0,306
Alter	63,608
maschinelle Beatmung (Dauer)	3,242
V_Hepatitis	0,351
V_Dialysepflichtigkeit	0,023
V_aktive Krebserkrankung	0,082
V_Diabetes mellitus Typ I	0,007
V_Diabetes mellitus Typ II	0,286
V_akute Niereninsuffizienz	0,152
Sepsis	0,064
V_koronare Herzkrankheit/ Z.n. Bypass-OP	0,459
V_Z.n. Schlaganfall	0,078
V_chronische Niereninsuffizienz	0,130
V_chronische Herzinsuffizienz	0,286
V_COPD	0,135
V_Dyslipidämie	0,448
V_Hämatologische Malignome	0,020
V_arterielle Hypertonie	0,642
V_HIV-Infektion/ Immunschwäche	0,008
V_Leberversagen	0,009
Raucherstatus	0,188
K_akute Niereninsuffizienz	0,134
K_Dialysepflichtigkeit	0,044
V_Insulinpflichtigkeit	0,090
minimale Glukosespiegel	5,750
glykämische Variabilität (SD)	2,112
verabreichte Insulineinheiten	21,739
Immunsuppressiva	0,009
Kreislaufstabilisierende Med.	0,551
Antidiabetika	0,004
K_hypoglykämische Episoden	0,076

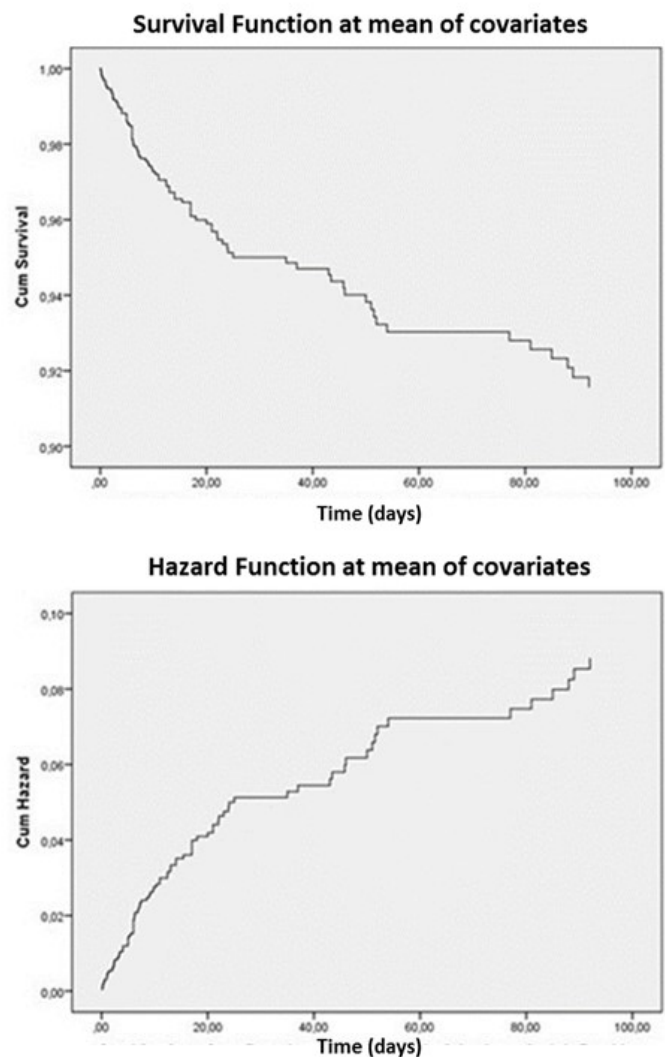


Abbildung 18. Mittelwerte der Variablen der Intensivstationspatienten mit entsprechender Überlebenskurve bzw. Sterbekurve

### 3.2.3.2 Cox-Regressionsanalyse der internistischen Intensivstationspatienten

Der Kaplan-Meier-Kurve konnte entnommen werden, dass die internistischen Patienten im Vergleich zu den anderen Patientengruppen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko aufwiesen. Der T-Test ergab für die internistischen Patienten eine Krankenhausmortalitätsrate von 23 %, während die der chirurgischen Patienten bei nur 5 % lag ( $p < 0,001$ ). Bei den internistischen Patienten handelt es sich darüber hinaus um eine Gruppe, die meist mit besonders schwerwiegenden Krankheitsbildern auf die Intensivstation aufgenommen wird, was auch durch die im Schnitt signifikant höhere

Punktesumme des APACHE II Scores verglichen mit den chirurgischen Patienten belegt werden kann (25,3 Punkte im Vergleich zu 17,3 Punkten;  $p < 0,001$ ). Mit dem Ziel einer Erörterung, ob bei besonders schwer kranken Patienten eventuell andere Variablen das Mortalitätsrisiko erhöhen als beim intensivpflichtigen Patientenkollektiv im allgemeinen, wurde die Cox-Regressionsanalyse selektiv für diese Patientengruppe durchgeführt. Insgesamt präsentierten von 271 internistischen Patienten 260 einen vollständigen Datensatz und konnten somit in das Cox-Regressionsmodell aufgenommen werden. Davon verstarben 58 Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums.

*Tabelle 35. Datenbasis für die Durchführung der multivariaten Analyse der internistischen Patienten*

		<b>N</b>	<b>Percent</b>
<b>Cases available in analysis</b>	Event*	58	21,4 %
	Censored	202	74,5 %
	Total	260	95,9 %
<b>Cases dropped</b>	Cases with missing values	11	4,1 %
<b>Total</b>		271	100,0 %

\* Abhängige Variable: Überlebensdauer in Tagen

### **3.2.3.2.1 Rückwärtsgerichtete, schrittweise Regressionsanalyse der internistischen Patienten**

Nach der Aufnahme aller 33 erklärenden Variablen in das Cox-Modell erfolgte der Ausschluss aller nicht-signifikanten Variablen in insgesamt 29 Schritten. Im Rahmen der Rückwärtselimination ließen sich sechs Variablen mit unabhängigem und signifikantem Einfluss auf das Mortalitätsrisiko ermitteln. Fünf dieser Variablen stimmten mit den Kovariaten überein, für die im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs ein signifikanter Einfluss auf die Mortalitätsrate ermittelt werden konnte. Die einzige Ausnahme bildete ein vorbestehendes Leberversagen bei der Krankenhausaufnahme. Diese Variable erreichte bei der multivariaten Analyse aller Intensivstationspatienten keine Signifikanz. Im Gegensatz dazu war sie bei den internistischen Patienten mit einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos um den Faktor 20,1 assoziiert ( $p < 0,001$ ). Hypoglykämische Episoden trugen zu einer Steigerung des Sterberisikos um den Faktor 2,68 bei ( $p = 0,017$ ). Ein vorbestehendes akutes

Nierenversagen ging mit einer 2,5-fachen Risikoerhöhung einher ( $p=0,001$ ). Eine aktive Krebserkrankung erhöhte das Sterberisiko um den Faktor 2,3 ( $p=0,007$ ), während die minimalen Glukosewerte mit einer Risikoerhöhung um 24 % pro 1 mmol/l ins Gewicht fielen ( $p=0,008$ ). Pro Lebensjahr erhöhte sich das Risiko zu versterben bei den internistischen Patienten um 4,1 %.

Tabelle 36. Rückwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse: Variablen mit signifikantem Einfluss (internistische Patienten)

Variables in the Equation									
							95,0 % CI for Exp(B)		
		B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	Lower	Upper
Step 29	Alter	0,040	0,011	13,975	1	0,000	1,041	1,019	1,063
	V_aktive Krebserkrankung	0,803	0,297	7,284	1	0,007	2,232	1,246	3,998
	V_akute Niereninsuffizienz	0,922	0,282	10,682	1	0,001	2,514	1,446	4,371
	V_Leberversagen	3,001	0,629	22,768	1	0,000	20,112	5,862	69,001
	minimale Glukosespiegel	0,217	0,081	7,128	1	0,008	1,243	1,059	1,457
	K_hypoglykämische Episoden	0,986	0,412	5,725	1	0,017	2,681	1,195	6,012

B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler von B; Wald = Wald-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert; Exp(B) = Hazard Ratio; Konfidenzintervall von Exp(B)

Ein HbA1c-Wert von  $\geq 6,5$  % zeigte auch bei den internistischen Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate und wurde bereits im Rahmen des vierten Schrittes der Rückwärtselimination exkludiert.

Tabelle 37. Rückwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse: eliminierte Variablen bei Schritt drei bis fünf (internistische Patienten)

Variables not in the Equation				
		Score	df	p-value
Step 3	V_HIV-Infektion/ Immunschwäche	0,003	1	0,954
Step 4	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,051	1	0,821
	V_HIV-Infektion/ Immunschwäche	0,002	1	0,965
Step 5	V_chronische Herzinsuffizienz	0,110	1	0,741
	HbA1c $\geq 6,5$ %	0,025	1	0,874
	V_HIV-Infektion/ Immunschwäche	0,000	1	0,994

Score = Score-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert

### 3.2.3.2.2 Vorwärtsgerichtete, schrittweise Regressionsanalyse der internistischen Intensivstationspatienten

Die vorwärtsgerichtete multivariate Analyse umfasste bei den internistischen Patienten nur vier Schritte und ergab auch nur vier Variablen mit signifikantem Einfluss auf die Mortalitätsrate. Der Einfluss des Alters stimmte mit dem Ergebnis der Rückwärtselimination fast vollständig überein (4 % im Vergleich zu 4,1 % pro Lebensjahr) und auch die anderen drei Variablen präsentierten ähnliche Hazard Ratios (Aktive Krebserkrankung 2,01 verglichen mit 2,23; akutes Nierenversagen als Vorerkrankung: 2,56 verglichen mit 2,51; vorbestehendes Leberversagen 16,87 verglichen mit 20,11).

Tabelle 38. Vorwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse: Variablen mit signifikantem Einfluss (internistische Patienten)

Variables in the Equation									
								95,0 % CI for Exp(B)	
		B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	Lower	Upper
Step 1	V_Leberversagen	2,229	0,599	13,861	1	0,000	9,290	2,873	30,034
Step 2	Alter	0,044	0,010	18,213	1	0,000	1,045	1,024	1,066
	V_Leberversagen	2,370	0,602	15,487	1	0,000	10,700	3,286	34,838
Step 3	V_akute Niereninsuffizienz	0,939	0,282	11,094	1	0,001	2,558	1,472	4,446
	Alter	0,041	0,010	15,388	1	0,000	1,041	1,020	1,063
	V_Leberversagen	2,670	0,616	18,807	1	0,000	14,443	4,321	48,282
Step 4	V_aktive Krebserkrankung	0,699	0,294	5,666	1	0,017	2,011	1,131	3,576
	V_akute Niereninsuffizienz	0,938	0,282	11,055	1	0,001	2,555	1,470	4,441
	Alter	0,039	0,010	13,835	1	0,000	1,040	1,019	1,061
	V_Leberversagen	2,825	0,621	20,673	1	0,000	16,865	4,990	57,003

*B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler von B; Wald = Wald-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert; Exp(B) = Hazard Ratio; Konfidenzintervall von Exp(B)*

HbA1c-Werte von  $\geq 6,5$  % zeigten bei den internistischen Patienten auch bei der Vorwärtsselektion keinen relevanten Einfluss auf die Mortalitätsrate und wurden aufgrund der niedrigen Werte der Score-Statistik nicht in das Modell aufgenommen.

Tabelle 39. Vorwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse: Entwicklung des Wertes der Score-Statistik (internistische Patienten)

Variables not in the Equation				
		Score	df	p-value
Step 1	HbA1c $\geq 6,5\%$	0,169	1	0,681
Step 2	HbA1c $\geq 6,5\%$	0,049	1	0,825
Step 3	HbA1c $\geq 6,5\%$	0,119	1	0,730
Step 4	HbA1c $\geq 6,5\%$	0,073	1	0,787

Score = Score-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert

### 3.2.3.2.3 Überlebenskurve und Sterbekurve der internistischen Patienten

Im Folgenden sind sowohl die Überlebenskurve als auch die Mortalitätskurve der internistischen Patienten unter Einbeziehung der errechneten Mittelwerte der Variablen dargestellt. Es zeigt sich ein relativ steiler, fast linearer Abfall der Überlebenskurve auf ca. 83 % innerhalb der ersten 20 Tage nach der Aufnahme auf die Intensivstation. Zwischen dem ca. 25. und 35. Tag kommt es zu keinen weiteren Todesfällen, was sich in einem horizontalen Verlauf der Überlebenskurve widerspiegelt. Es folgt ein konvexer Anteil zwischen dem ca. 35. und 55. Überlebenstag mit anschließender Plateauphase ohne Todesfälle bei einer Überlebensrate von ca. 75 % über einen Zeitraum von ca. 25 Tagen. Der letzte Teil der Überlebenskurve zeigte zwei Todesfälle innerhalb von etwa acht Tagen und endet am ca. 88. Tag bei einer Überlebensrate von ca. 72 %. Die Mortalitätskurve stellt den horizontal gespiegelten Verlauf der Überlebenskurve dar.



Covariate Means	
HbA1c $\geq 6,5$ %	0,323
Eythrozytenkonzentrate	0,081
Geschlecht	0,396
Alter	62,669
maschinelle Beatmung (Dauer)	5,169
V_Hepatitis	0,442
V_Dialysepflichtigkeit	0,035
V_aktive Krebserkrankung	0,154
V_Diabetes mellitus Typ I	0,008
V_Diabetes mellitus Typ II	0,335
V_akute Niereninsuffizienz	0,404
Sepsis	0,238
V_koronare Herzkrankheit/ Z.n. Bypass-OP	0,273
V_Z.n. Schlaganfall	0,088
V_chronische Niereninsuffizienz	0,212
V_chronische Herzinsuffizienz	0,154
V_COPD	0,208
V_Dyslipidämie	0,300
V_Hämatologische Malignome	0,020
V_arterielle Hypertonie	0,519
V_HIV-Infektion/ Immunschwäche	0,019
V_Leberversagen	0,012
Raucherstatus	0,196
K_akute Niereninsuffizienz	0,150
K_Dialysepflichtigkeit	0,100
V_Insulinpflichtigkeit	0,112
minimale Glukosespiegel	5,652
glykämische Variabilität (SD)	2,091
verabreichte Insulineinheiten	13,351
Immunsuppressiva	0,027
Kreislaufstabilisierende Med.	0,319
Antidiabetika	0,004
K_hypoglykämische Episoden	0,142

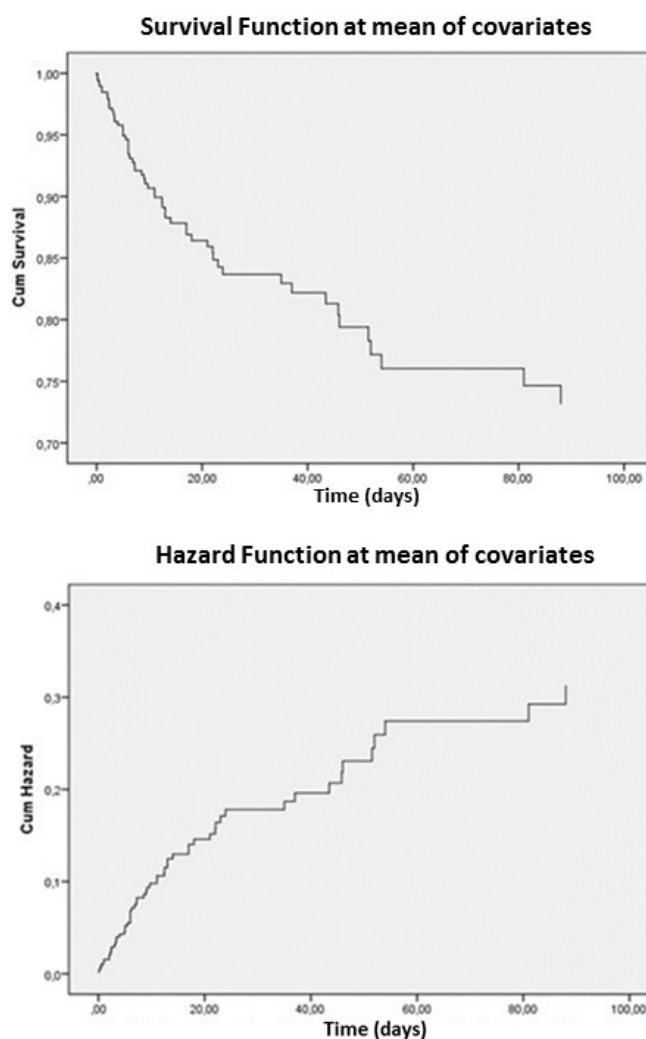


Abbildung 19. Mittelwerte der Variablen der internistischen Patienten mit entsprechender Überlebenskurve bzw. Sterbekurve

### 3.2.3.2.4 Vergleich der Überlebenskurven

Beim Vergleich der Überlebenskurve von allen Intensivstationspatienten mit der von rein internistischen intensivpflichtigen Patienten zeigt sich eine niedrigere Überlebensrate bei den internistischen Patienten am Ende des Beobachtungszeitraums (72 % verglichen mit 91 %). Auch endet die Überlebenskurve bei den internistischen Patienten etwas früher (88. Tag verglichen mit 92. Tag). Die Skalierung der y-Achse der beiden Graphiken ist nicht identisch. Bei den Intensivstationspatienten wurde aufgrund der insgesamt geringeren Sterberate eine feinere Skalierung der Ordinate (kumulativer Prozentanteil lebender Patienten) verwendet (1,0 bis 0,9 im Vergleich zu 1,0 bis 0,7 bei

den internistischen Patienten). Beide Kurven weisen zunächst einen relativ steilen fast linearen Abfall über 20 Tage auf (Überlebensrate nach 20 Tagen: Intensivstationspatienten: 95 %; internistische Patienten: 83 %) gefolgt von einer Plateauphase. Anschließend folgt ein konvexer Verlauf der Kurven mit erneuter Plateauphase, die bei den internistischen Patienten etwas länger ausfällt (25 Tage verglichen mit 20 Tagen) (Überlebensrate am 55.Tag: Intensivstationspatienten: 93 %; internistische Patienten: 75 %). Nach der Plateauphase verstarben sechs Intensivstationspatienten und nur zwei internistische Patienten.

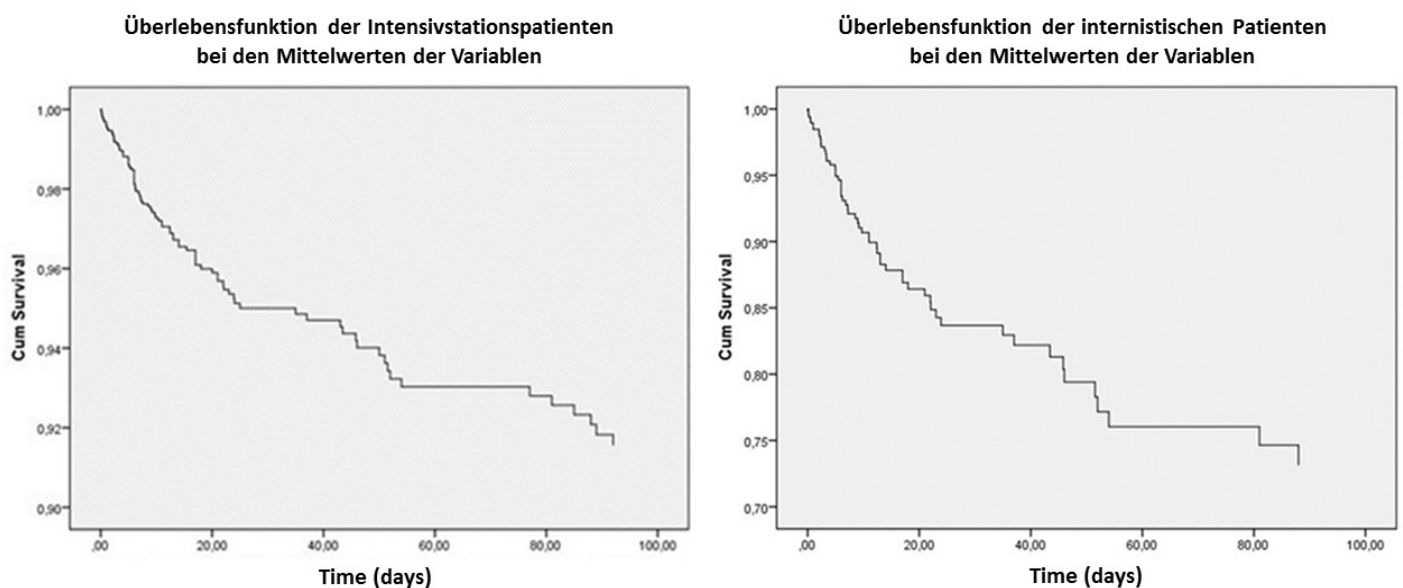


Abbildung 20. Vergleich der Überlebenskurve von allen Intensivstationspatienten mit der von selektiv internistischen Intensivstationspatienten

### 3.2.3.3 Cox-Regressionsanalyse von Patientengruppen mit unterschiedlichen HbA1c-Werten

Da im Rahmen des Kaplan-Meier-Verfahrens sowie bei Durchführung des T-Tests ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenszeiten und Mortalitätsraten von Patientengruppen, die sich in den HbA1c-Spiegeln unterschieden, nachgewiesen werden konnte, wurde die Cox-Regressionsanalyse separat für Patientengruppen mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % und  $\leq 6,4$  % durchgeführt (durchschnittliche Überlebenszeit: 590 Tage im Vergleich zu 615 Tagen; Krankenhausmortalitätsrate 13 % im Vergleich zu 9 %).

Dabei sollte untersucht werden, ob eine bestehende chronische Hyperglykämie den Einfluss bestimmter Kovariaten auf die Mortalitätsrate verändert.

Insgesamt wiesen 708 der 744 Patienten mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % und 248 der 261 Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % einen vollständigen Datensatz auf. Somit konnten insgesamt 956 der 1005 Patienten in das Cox-Regressionsmodell aufgenommen werden. Von den 91 Todesfällen betrafen 59 die Patientengruppe mit niedrigeren HbA1c-Werten und 32 die Gruppe mit diabetischen Werten.

Tabelle 40. Datenbasis für die Durchführung der multivariaten Analyse

			N	Percent
<b>HbA1c <math>\leq 6,5</math> %</b>	<b>Cases available in analysis</b>	Event <sup>a</sup>	59	7,9 %
		Censored	649	87,2 %
		Total	708	95,2 %
	<b>Cases dropped</b>	Cases with missing values	30	4,0 %
		Censored cases before the earliest event in a stratum	6	0,8 %
		Total	36	4,8 %
	<b>Total</b>		744	100,0 %
<b>HbA1c <math>\geq 6,5</math> %</b>	<b>Cases available in analysis</b>	Event <sup>a</sup>	32	12,3 %
		Censored	216	82,8 %
		Total	248	95,0 %
	<b>Cases dropped</b>	Cases with missing values	13	5,0 %
		Censored cases before the earliest event in a stratum	0	0,0 %
		Total	13	5,0 %
	<b>Total</b>		261	100,0 %

\* Abhängige Variable: Überlebenszeit in Tagen

### 3.2.3.3.1 Rückwärtsgerichtete, schrittweise Regressionsanalyse der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von $\leq 6,4$ %

Die Rückwärtselimination erfolgte bei dieser Patientengruppen in 27 Schritten. Im Rahmen dieser schrittweisen Regressionsanalyse konnten sieben Variablen mit signifikantem Einfluss auf die Mortalitätsrate ermittelt werden. Dabei handelte es sich bei vier dieser Kovariaten um Variablen, denen auch bei der Rückwärtselimination aller Intensivstationspatienten ein signifikanter Einfluss zugeschrieben wurde. Das Alter (Faktor 1,026 im Vergleich zu 1,031), ein vorbestehendes akutes Nierenversagen (Faktor

3,17 im Vergleich zu 2,65) sowie ein solches als Komplikation im Krankenhaus (Faktor 2,63 im Vergleich zu 1,90) beeinflussten das Mortalitätsrisiko in ähnlichem Ausmaß wie bei allen Intensivstationspatienten. Die günstige Wirkung auf die Mortalitätsrate, die aus einer Zugehörigkeit zur Gruppe kardiochirurgischer Patienten im Vergleich zu internistischen Patienten resultierte, konnte bei der Patientengruppe mit niedrigeren HbA1c-Werten mit einer Hazard Ratio von 0,099 beziffert werden und fiel damit verglichen mit dem Effekt in der Gruppe aller Intensivstationspatienten noch deutlicher aus (Hazard Ratio 0,202). Im Gegensatz zum gesamten Patientenkollektiv wiesen folgende Variablen nur bei den Patienten mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % einen signifikanten Einfluss auf. Eine vorbestehende Dialysepflichtigkeit bei der Krankenhausaufnahme erhöhte die Sterblichkeitsrate um den Faktor 4,53 ( $p=0,001$ ), während eine neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit als Komplikation im Krankenhaus nur mit einer Erhöhung um den Faktor 2,29 ( $p=0,022$ ) assoziiert war. Das Vorliegen einer Sepsis wirkte sich signifikant protektiv auf die Mortalität aus (Faktor 0,42;  $p=0,047$ ).

*Tabelle 41. Rückwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse:  
Variablen mit signifikantem Einfluss bei Patienten mit HbA1c-Werten von  $<6,5$  %*

Variables in the Equation									
							95,0 % CI for Exp(B)		
		B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	Lower	Upper
Step 27	kategoriale Variablen			29,987	2	0,000			
	Vergleich kard. mit intern.	-2,312	0,422	29,984	1	0,000	0,099	0,043	0,227
	Vergleich ch. mit intern.	-0,451	0,337	1,788	1	0,181	0,637	0,329	1,234
	Alter	0,025	0,009	8,761	1	0,003	1,026	1,009	1,043
	V_Dialysepflichtigkeit	1,511	0,452	11,157	1	0,001	4,530	1,867	10,990
	V_akute Niereninsuffizienz	1,155	0,299	14,931	1	0,000	3,174	1,767	5,703
	Sepsis	-0,876	0,442	3,933	1	0,047	0,416	0,175	0,990
	K_akute Niereninsuffizienz	0,967	0,294	10,816	1	0,001	2,629	1,478	4,678
	K_Dialysepflichtigkeit	0,830	0,362	5,268	1	0,022	2,294	1,129	4,662

*B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler von B; Wald = Wald-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert; Exp(B) = Hazard Ratio; Konfidenzintervall von Exp(B)*

### 3.2.3.3.2 Vorwärtsgerichtete, schrittweise Regressionsanalyse der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von $\leq 6,4$ %

Die Vorwärtsselektion umfasste nur sechs Schritte und ermöglichte den Nachweis von sechs Variablen mit signifikantem Einfluss auf die Mortalitätsrate. Fünf dieser

Kovariaten stimmten mit den, bei der Rückwärtselimination ermittelten, signifikanten Variablen überein, wobei sogar die Hazard Ratios der Variablen ähnliche Werte aufwiesen (Alter, akutes Nierenversagen als Vorerkrankung und Komplikation, vorbestehende Dialysepflichtigkeit sowie Zugehörigkeit zur Gruppe der kardiochirurgischen Patienten). Lediglich eine vorbestehende Dialysepflichtigkeit (V\_Dialysepflichtigkeit) zeigte bei der Vorwärtsselektion einen nennenswert höheren Einfluss auf die Mortalitätsrate im Vergleich zur Rückwärtselimination (Faktor 5,49 im Vergleich zu 4,53). Die Dauer der Beatmungspflichtigkeit im Krankenhaus wies nur bei der vorwärtsgerichteten Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss auf die Sterberate auf, wobei ermittelt werden konnte, dass das Mortalitätsrisiko mit jedem Tag um 0,6 % stieg (Faktor 1,006;  $p=0,014$ ). Im Gegensatz zur Rückwärtselimination war weder das Vorliegen einer Sepsis noch eine neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit als Komplikation während des stationären Aufenthalts (K\_Dialysepflichtigkeit) bei der Vorwärtsselektion von relevantem Einfluss.

*Tabelle 42. Vorwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse:  
Variablen mit signifikantem Einfluss bei Patienten mit HbA1c-Werten <6,5 %*

Variables in the Equation							
						95,0 % CI for Exp(B)	
	B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	Lower Upper
<b>Step 6</b>	<b>kategoriale Variablen</b>		26,058	2	0,000		
	Vergleich kard. mit intern.	-2,164 0,424	26,013	1	0,000	0,115	0,050 0,264
	Vergleich ch. mit intern.	-0,381 0,329	1,345	1	0,246	0,683	0,358 1,301
	Alter	0,023 0,009	7,005	1	0,008	1,024	1,006 1,042
	maschinelle Beatmung (Dauer)	0,006 0,003	6,076	1	0,014	1,006	1,001 1,012
	V_Dialysepflichtigkeit	1,703 0,442	14,854	1	0,000	5,488	2,309 13,046
	V_akute Niereninsuffizienz	1,050 0,280	14,118	1	0,000	2,859	1,653 4,945
	K_akute Niereninsuffizienz	0,906 0,291	9,722	1	0,002	2,474	1,400 4,372

*B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler von B; Wald = Wald-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert; Exp(B) = Hazard Ratio; Konfidenzintervall von Exp(B)*

### 3.2.3.3 Rückwärtsgerichtete, schrittweise Regressionsanalyse der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von $\geq 6,5$ %

Bei den Patienten mit diabetischen HbA1c-Werten umfasste die Rückwärtselimination 23 Schritte und ergab zehn Variablen, denen ein signifikanter Einfluss auf die

Mortalitätsrate zugesprochen werden konnte. Nur für zwei dieser Kovariaten wurde auch in der Patientengruppe mit niedrigeren HbA1c-Werten ein relevanter Einfluss ermittelt. Das Alter sowie ein vorbestehendes akutes Nierenversagen beeinflussten die Mortalitätsrate der Patienten mit diabetischen HbA1c-Werten stärker als dies bei der Patientengruppe mit niedrigeren HbA1c-Werten der Fall war (Anstieg um 5 % pro Lebensjahr im Vergleich zu 2,6 %). Ein vorbestehendes akutes Nierenversagen führte bei dieser Patientengruppe zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos um den Faktor 6,43 (im Vergleich zu 3,17 bei der Patientengruppe mit niedrigen HbA1c-Werten), während ein solches als Komplikation in der diabetischen Gruppe nicht ganz die Signifikanzschwelle erreichte ( $p=0,056$ ; Faktor 2,66). Besonders hervorzuheben ist, dass in dieser Patientengruppe kein signifikanter Überlebensvorteil der kardiochirurgischen gegenüber den internistischen Patienten zu verzeichnen war und diese kategoriale Variable in Schritt 21 aus dem Modell ausgeschlossen wurde. (Der Wert der Wald-Statistik betrug für die kategoriale Variable in Schritt 20: 2,63.) Darüber hinaus ist zu betonen, dass sich bei der diabetischen Patientengruppe signifikante Einflüsse eines zuvor erlittenen Schlaganfalls, einer koronaren Herzkrankheit sowie einer positiven Raucheranamnese auf die Mortalitätsrate nachweisen ließen. Ein überlebter Apoplex in der Vergangenheit war demnach in dieser Patientengruppe mit einem 4,1-fach erhöhten Sterberisiko assoziiert ( $p=0,01$ ), während eine koronare Herzkrankheit mit einer Erhöhung um den Faktor 2,57 ( $p=0,038$ ) einherging. Ein positiver Raucherstatus erhöhte die Mortalitätsrate um den Faktor 2,42 ( $p=0,048$ ). Insgesamt stimmten sechs der zehn Variablen mit signifikantem Einfluss auf die Mortalitätsrate, die für die diabetische Patientengruppe ermittelt wurden, mit denen, die in der Rückwärtselimination für das gesamte Patientenkollektiv nachgewiesen wurden, überein (Alter, hypoglykämische Episoden, minimale Glukosewerte, vorbestehendes akutes Nierenversagen, Insulinpflichtigkeit und aktive Krebserkrankung). Während sich eine vorbestehende Insulinpflichtigkeit mit einem ähnlichen Faktor protektiv auf die Mortalitätsrate auswirkte (Faktor 0,32 im Vergleich zu 0,4), verursachten hypoglykämische Episoden sowie eine vorbestehende Krebserkrankung bei der diabetischen Patientengruppen eine deutlich stärkere Erhöhung des Sterberisikos verglichen mit dem gesamten Patientenkollektiv (Faktor 6,8 im Vergleich zu 2,6; Faktor 5,4 im Vergleich zu 1,84). Hohe minimale Glukosewerte waren bei beiden Patientengruppen mit einem ähnlichen

Anstieg des Mortalitätsrisikos assoziiert (Faktor 1,65 im Vergleich zu 1,3 pro mmol/l). Ein vorbestehendes Leberversagen war bei der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate um den Faktor 72 assoziiert ( $p < 0,001$ ).

Tabelle 43. Rückwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse:  
Variablen mit signifikantem Einfluss bei Patienten mit HbA1c-Werten  $\geq 6,5$  %

		Variables in the Equation					95,0 % CI for Exp(B)		
		B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	Lower	Upper
Step 23	Alter	0,049	0,021	5,629	1	0,018	1,050	1,009	1,093
	V_akute Niereninsuffizienz	1,862	0,440	17,917	1	0,000	6,434	2,717	15,234
	K_akute Niereninsuffizienz	0,978	0,512	3,653	1	0,056	2,658	0,975	7,244
	K_hypoglykämische Episoden	1,918	0,674	8,098	1	0,004	6,804	1,816	25,490
	V_aktive Krebserkrankung	1,686	0,434	15,113	1	0,000	5,400	2,307	12,635
	V_Z.n. Schlaganfall	1,400	0,545	6,607	1	0,010	4,056	1,394	11,796
	V_koronare Herzkrankheit/ Z.n. Bypass-OP	0,942	0,454	4,308	1	0,038	2,565	1,054	6,244
	V_Leberversagen	4,277	0,936	20,902	1	0,000	72,024	11,513	450,591
	Raucherstatus	0,882	0,446	3,912	1	0,048	2,415	1,008	5,787
	V_Insulinpflichtigkeit	-1,140	0,546	4,357	1	0,037	0,320	0,110	0,933
	minimale Glukosespiegel	0,503	0,111	20,328	1	0,000	1,653	1,329	2,056

*B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler von B; Wald = Wald-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert; Exp(B) = Hazard Ratio; Konfidenzintervall von Exp(B)*

### 3.2.3.3.4 Vorwärtsgerichtete, schrittweise Regressionsanalyse der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von $\geq 6,5$ %

Im Rahmen der Vorwärtsselektion wurde für sieben Variablen ein signifikanter Einfluss auf die Mortalitätsrate ermittelt. Die vorwärtsgerichtete Regressionsanalyse erfolgte in sieben Schritten und stimmte in ihrem Ergebnis in fünf der ermittelten Variablen mit denen, die bei der Vorwärtsselektion für das gesamte Patientenkollektiv bestimmt wurden, überein. Ähnlich dem Ergebnis der Rückwärtselimination, erwies sich ein überlebter Schlaganfall auch beim vorwärtsgerichteten Modell als signifikanter Einflussfaktor ( $p = 0,025$ ). Diese Kovariate war bei der Vorwärtsselektion mit einer Erhöhung der Sterberate um den Faktor 3,2 assoziiert, während sie bei der rückwärtsgerichteten Analyse mit einer Risikoerhöhung um den Faktor 4,1 ins Gewicht

fiel. Das Ergebnis der vorwärts- und rückwärtsgerichtete Analyse stimmte bei den diabetischen Patienten auch bezüglich der übrigen Variablen fast vollständig überein. Das Alter und die minimalen Glukosewerte zeigten bei beiden Analysen einen fast identischen Einfluss auf die Mortalitätsrate (4,6 % im Vergleich zu 5 % pro Lebensjahr; Faktor 1,49 im Vergleich zu 1,65). Eine aktive Krebserkrankung, ein vorbestehendes akutes Nierenversagen sowie hypoglykämische Episoden trugen bei der vorwärtsgerichteten Analyse zu einer geringeren Erhöhung der Mortalitätsrate verglichen mit der Rückwärtselimination bei (Faktor 4,13 im Vergleich zu 5,4; Faktor 4,71 im Vergleich zu 6,43; Faktor 5,84 im Vergleich zu 6,8). Ein Leberversagen war auch bei der Vorwärtss Selektion mit einem ausgeprägten Anstieg der Mortalitätsrate assoziiert (Faktor 29,6;  $p < 0,001$ ).

*Tabelle 44. Vorwärtsgerichtete Cox-Regressionsanalyse:  
Variablen mit signifikantem Einfluss bei Patienten mit HbA1c-Werten  $\geq 6,5$  %*

		Variables in the Equation					95,0 % CI for Exp(B)		
		B	SE	Wald	df	p-value	Exp(B)	Lower	Upper
<b>Step 7</b>	<b>Alter</b>	0,045	0,018	6,280	1	0,012	1,046	1,010	1,083
	<b>V_aktive Krebserkrankung</b>	1,419	0,382	13,813	1	0,000	4,132	1,955	8,732
	<b>V_akute Niereninsuffizienz</b>	1,550	0,388	15,932	1	0,000	4,712	2,201	10,088
	<b>V_Z.n. Schlaganfall</b>	1,167	0,519	5,050	1	0,025	3,212	1,161	8,887
	<b>V_Leberversagen</b>	3,387	0,811	17,425	1	0,000	29,573	6,029	145,053
	<b>minimale Glukosespiegel</b>	0,399	0,099	16,201	1	0,000	1,490	1,227	1,810
	<b>K_hypoglykämische Episoden</b>	1,764	0,624	8,007	1	0,005	5,838	1,720	19,819

*B = Regressionskoeffizient; SE = Standardfehler von B; Wald = Wald-Statistik; df = Anzahl der Freiheitsgrade; p-value = p-Wert; Exp(B) = Hazard Ratio; Konfidenzintervall von Exp(B)*

### 3.2.3.3.5 Mittelwerte der Variablen

Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die Mittelwerte der Variablen der zwei Patientengruppen, unter deren Einbeziehung die Überlebens- sowie Sterbekurve der jeweiligen Patientengruppe konstruiert wurde.



Tabelle 45. Mittelwerte der Variablen bei Patientengruppen mit unterschiedlichen HbA1c-Werten

Covariate Means		
	HbA1c <6,5 %	HbA1c ≥6,5 %
Vergleich kard. mit intern.	0,538	0,512
Vergleich ch. mit intern.	0,218	0,149
Eythrozytenkonzentrate	0,081	0,069
Geschlecht	0,297	0,335
Alter	62,484	66,839
maschinelle Beatmung (Dauer)	3,236	3,210
V_Hepatitis	0,353	0,343
V_Dialysepflichtigkeit	0,020	0,032
V_aktive Krebserkrankung	0,071	0,117
V_Diabetes mellitus Typ I	0,001	0,024
V_Diabetes mellitus Typ II	0,134	0,726
V_akute Niereninsuffizienz	0,123	0,234
Sepsis	0,052	0,101
V_koronare Herzkrankheit/ Z.n. Bypass-OP	0,422	0,569
V_Z.n. Schlaganfall	0,075	0,089
V_chronische Niereninsuffizienz	0,103	0,206
V_chronische Herzinsuffizienz	0,295	0,258
V_COPD	0,113	0,202
V_Dyslipidämie	0,403	0,585
V_Hämatologische Malignome	0,013	0,040
V_arterielle Hypertonie	0,596	0,778
V_HIV-Infektion/ Immunschwäche	0,011	0,000
V_Leberversagen	0,008	0,012
Raucherstatus	0,182	0,202
K_akute Niereninsuffizienz	0,131	0,141
K_Dialysepflichtigkeit	0,037	0,065
V_Insulinpflichtigkeit	0,021	0,290
minimale Glukosespiegel	5,619	6,152
glykämische Variabilität (SD)	1,756	3,142
verabreichte Insulineinheiten	15,425	39,950
Immunsuppressiva	0,013	0,000
Kreislaufstabilisierende Med.	0,565	0,524
Antidiabetika	0,001	0,012
K_hypoglykämische Episoden	0,062	0,113

### 3.2.3.3.6 Vergleich der Überlebenskurve und Sterbekurve von Patientengruppen mit unterschiedlichen HbA1c-Werten

Im Folgenden sind sowohl die Überlebenskurven als auch die Mortalitätskurven der Patientengruppen mit unterschiedlichen HbA1c-Werten unter Einbeziehung der errechneten Mittelwerte der Variablen dargestellt. Es zeigt sich bei beiden Überlebenskurven zunächst ein relativ steiler, fast linearer Abfall. Dieser geht bei der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von <6,5 % am ca. 22. Beobachtungstag bei einem kumulativen Prozentanteil überlebender Patienten von ca. 96 % in eine horizontale Phase über. Dieses Plateau erstreckt sich über ca. 20 Tage. Anschließend weist die Kurve einen treppenartigen Abfall auf bevor sie in eine erneute 20-tägige Plateauphase bei

einem Anteil überlebender Patienten von 94 % mündet, welche wiederum von einem stufigen Verlauf abgelöst wird, bevor die Überlebenskurve am ca. 88. Beobachtungstag bei einem kumulativen Prozentanteil überlebender Patienten von ca. 92,1 % endet.

Die Überlebenskurve der Patienten mit diabetischen HbA1c-Werten geht nach dem zunächst steilen Abfall in einen stufigen Verlauf ohne längere Plateauphasen über. Ab dem ca. 50. Beobachtungstag zeigt die Überlebenskurve einen horizontalen Verlauf für ca. 40 Tage und endet am ca. 92. Beobachtungstag nach einem letzten Abfall mit einem kumulativen Prozentanteil überlebender Patienten von ca. 90,5 %. Die Mortalitätskurven stellen den horizontal gespiegelten Verlauf der Überlebenskurven dar und werden aus diesem Grund nicht gesondert beschrieben.

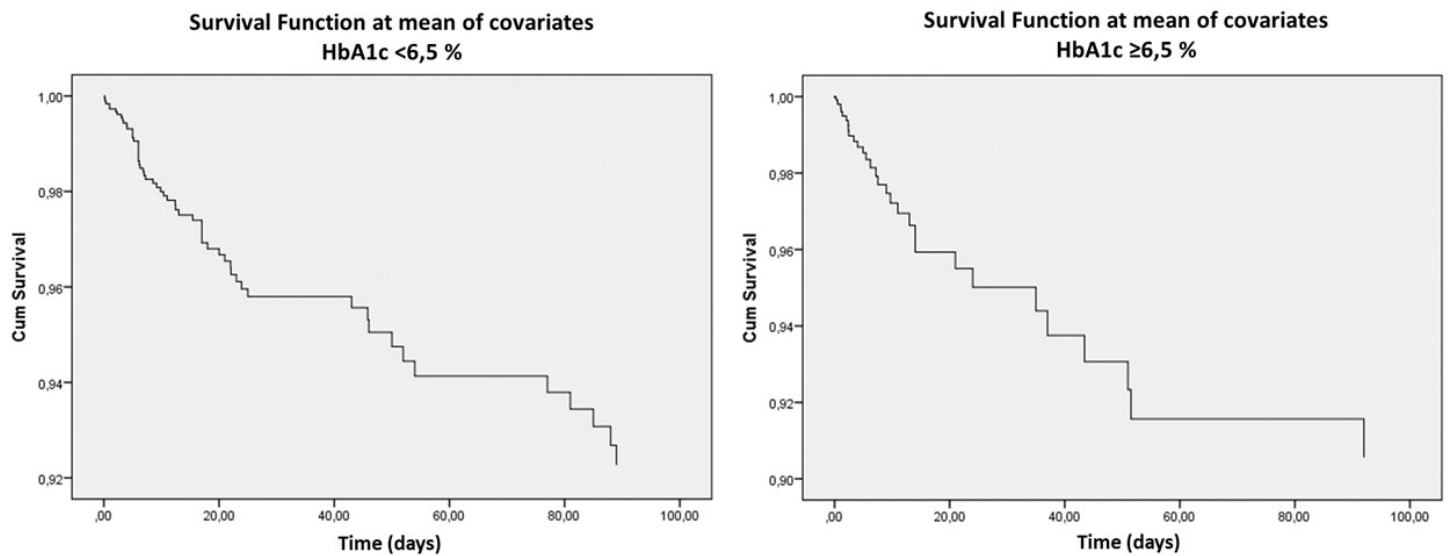


Abbildung 21. Überlebenskurve von Patientengruppen mit unterschiedlichen HbA1c-Werten bei den Mittelwerten der Variablen

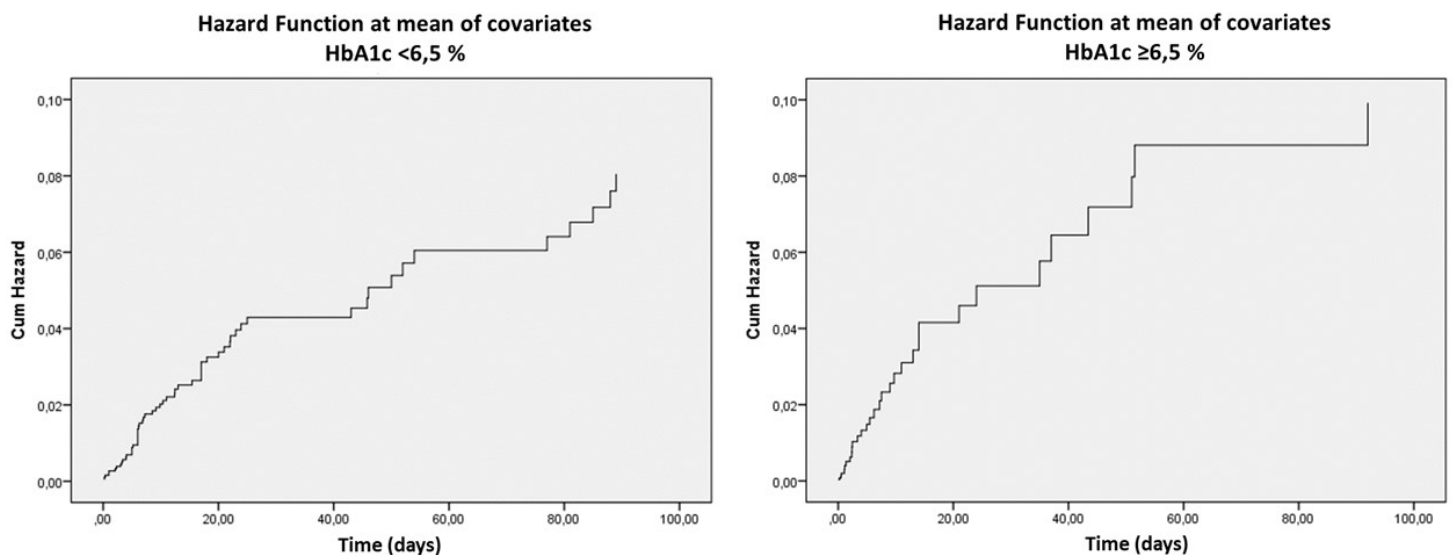


Abbildung 22. Sterbekurve von Patientengruppen mit unterschiedlichen HbA1c-Werten bei den Mittelwerten der Variablen

### 3.2.3.4 Übersicht der Variablen mit signifikanten Einfluss

In der folgenden Tabelle sind die Kovariaten, die sowohl in der Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs als auch in den Subgruppenanalysen am häufigsten einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate zeigten, dargestellt. Für folgende Variablen konnte bei der multivariaten Analyse des gesamten Patientenkollektivs

sowohl in der Vorwärtsselektion als auch in der Rückwärtselimination ein signifikanter Einfluss ermittelt werden: Patientenalter, vorbestehendes sowie neu aufgetretenes akutes Nierenversagen, aktive Krebserkrankung, Höhe der minimalen Glukosewerte, Vorliegen hypoglykämischer Episoden sowie die Zugehörigkeit zu der Patientengruppe der kardiochirurgischen Patienten. Jedoch zeigten nur das Patientenalter und ein vorbestehendes Nierenversagen sowohl in der Analyse des gesamten Patientenkollektivs als auch in allen Subgruppenanalysen einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate.

Tabelle 46. Tabellarische Übersicht der Variablen mit signifikantem Einfluss

	Gesamtes Patientenkollektiv	Internistische Patienten	HbA1c-Wert ≥6,5 %	HbA1c-Wert ≤6,4 %
<b>Patientenalter</b>	ja	ja	ja	ja
<b>V_akutes Nierenversagen</b>	ja	ja	ja	ja
<b>V_aktive Krebserkrankung</b>	ja	ja	ja	nein
<b>K_akutes Nierenversagen</b>	ja	nein	nein	ja
<b>Minimale Glukosespiegel</b>	ja	z.T.	ja	nein
<b>Hypoglykämische Ereignisse</b>	ja	z.T.	ja	nein
<b>Vergleich kard. mit intern.</b>	ja	-	nein	ja
<b>V_Leberversagen</b>	nein	ja	ja	nein
<b>V_Schlaganfall</b>	nein	nein	ja	nein

*ja: signifikanter Einfluss sowohl in der Vorwärtsselektion als auch in der Rückwärtselimination*

*nein: kein signifikanter Einfluss*

*z.T.: signifikanter Einfluss nur in der Vorwärtsselektion oder in der Rückwärtselimination*

## 4. Diskussion

Ziel dieser observationalen Studie war es eine Assoziation zwischen erhöhten HbA1c-Werten bei der Aufnahme auf die Intensivstation und einer gesteigerten Mortalitätsrate bei Intensivstationspatienten nachzuweisen. Darüber hinaus wurde der mögliche Einfluss anderer Faktoren, die zu einer erhöhten Sterblichkeit führen könnten, untersucht. Um dieser Zielsetzung gerecht zu werden, wurden drei Formen der Inferenzstatistik eingesetzt (Mittelwertvergleiche, Kaplan-Meier-Verfahren, Cox-Regressionsanalyse). Das Patientenkollektiv umfasste 1005 Intensivstationspatienten des McGill University Health Centers in Montreal vom Zeitraum Juni 2011 bis Juni 2012.

### 4.1 Häufigkeitsanalysen & Mittelwertvergleiche

Im Rahmen des ersten Teils der statistischen Auswertung wurden Häufigkeitsanalysen sowie Mittelwertvergleiche durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass bei 26 % des intensivpflichtigen Patientenkollektivs dieser Studie ein diabetischer HbA1c-Wert ermittelt werden konnte. 76,2 % dieser Patienten wiesen eine bereits vordiagnostizierte Glukosestoffwechselstörung auf.

Im Jahr 2004 berichteten Coursin et al, dass 25 % aller Intensivstationspatienten einen vordiagnostizierten Diabetes mellitus aufwiesen (53). Im Rahmen der Häufigkeitsanalyse zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Zwar lag der errechnete prozentuale Anteil bei 32,2 %, jedoch wurde im Rahmen dieser Studie der Prozentsatz aller vorbekannten Glukosestoffwechselstörungen ermittelt, sodass ein Anteil von 25 % für einen vordiagnostizierten Diabetes mellitus als realistisch einzuschätzen ist.

Wexler et al wiesen im Rahmen ihrer Studie nach, dass 18 % aller hospitalisierten Patienten eine undiagnostizierte Glukosestoffwechselstörung mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,2$  % aufwiesen. Dieses Ergebnis erwies sich nicht als vollständig reproduzierbar. Bei 20,1 % der Intensivstationspatienten dieser kanadischen Studie mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,0$  % lag keine Diagnose eines Diabetes/Prädiabetes vor. Bei HbA1c-Werten von  $\geq 6,2$  % lag der undiagnostizierte Prozentsatz jedoch bei nur 13,3 %. Dies könnte unter anderem auf eine verstärkte Etablierung von Screeningmaßnahmen in den letzten zehn

Jahren aufgrund der ständig zunehmenden Prävalenz von Glukosestoffwechselstörungen zurückzuführen sein (315).

In der Literatur wird von Mortalitätsraten der Intensivstationspatienten zwischen 8 und 19 % berichtet (282). Diese starken Schwankungen in den Angaben sind vermutlich zum einen auf die unterschiedlichen Spezialisierungen der Intensivstationen zurückzuführen (internistische bzw. chirurgische Intensivstation) und beruhen zum anderen eventuell auf einer ungenauen Trennung der Begriffe der Intensivstationsmortalität und der Krankenhausmortalität dieser Patienten. Im Rahmen dieser Studie lag die Krankenhausmortalitätsrate der Intensivstationspatienten insgesamt bei 9,9 %, während die Intensivstationsmortalität mit 6,6 % beziffert wurde. Damit liegen diese Werte am unteren Rand der Mortalitätsangaben der Literatur. Dies ist vermutlich mit dem sehr hohen Anteil kardiochirurgischer Patienten (53 %) zu begründen, die sich aufgrund der meist elektive durchgeführten Eingriffe im Gegensatz zu den internistischen Intensivstationspatienten in einem relativ guten gesundheitlichen Zustand befinden und routinemäßig nach der Operation auf die Intensivstation aufgenommen werden. Dementsprechend weisen sie ein sehr geringes Mortalitätsrisiko auf. In unserer Studie konnte eine Krankenhausmortalitätsrate von 3 % für diese Subgruppe ermittelt werden, was auch den Erkenntnissen anderer Studien entspricht (298), (276). Es konnten signifikant höhere Mortalitätsraten bei internistischen im Vergleich zu chirurgischen Patienten nachgewiesen werden (Krankenhausmortalitätsrate: 23 % im Vergleich zu 5 %).

#### **4.2 Möglicher Einfluss des HbA1c-Wertes auf die Mortalitätsrate**

Der primäre Endpunkt der Studie bestand im Nachweis einer Assoziation zwischen HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % bei der Aufnahme auf die Intensivstation und einer erhöhten Mortalitätsrate. Im Rahmen von Mittelwertvergleichen konnte ein solcher Zusammenhang zunächst scheinbar belegt werden. Die Krankenhausmortalitätsrate lag bei Patienten mit HbA1c-Werten  $\geq 6,5$  % signifikant höher als bei der Patientengruppe mit Werten von  $\leq 6,4$  % (13 % im Vergleich zu 9 %). Darüber hinaus konnte für die Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten im Rahmen des Kaplan-Meier-Verfahrens (univariate Analyse) auch eine signifikant kürzere

Überlebenszeit ab dem Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation festgestellt werden (590 Tage im Vergleich zu 615 Tage). Um jedoch nachweisen zu können, dass die erhöhte Mortalitätsrate sowie die verkürzte Überlebenszeit ursächlich auf die Höhe des HbA1c-Wertes zurückzuführen ist, musste zusätzlich ein multivariates Analyseverfahren eingesetzt werden. Im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse, bei der es um die Ermittlung der Relevanz aller getesteten Einflussvariablen ging, konnte kein signifikanter Einfluss des HbA1c-Wertes auf die Mortalitätsrate nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis zeigte sich sowohl bei der Regressionsanalyse aller Intensivstationspatienten als auch bei der von rein internistischen intensivpflichtigen Patienten und deckt sich zudem mit den Erkenntnissen anderer Forschungsgruppen (18), (115), (47). Somit müssen die Unterschiede in den Überlebenszeiten und Mortalitätsraten der beiden Patientengruppen auf den Einfluss anderer Faktoren zurückzuführen sein.

#### **4.3 Möglicher Einfluss anderer Variablen auf die Mortalitätsrate**

Im Rahmen von T-Tests konnte nachgewiesen werden, dass die Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % signifikant öfter eine arterielle Hypertonie, Dyslipidämie, koronare Herzkrankheit und chronische/akute Niereninsuffizienz sowie insgesamt ein höheres Durchschnittsalter und einen höheren BMI-Wert aufwiesen. Auch bezüglich der Glukoseparameter zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen mit niedrigen und hohen HbA1c-Werten. So wiesen die Patienten mit diabetischen HbA1c-Spiegeln signifikant höhere Werte bezüglich der glykämischen Variabilität, der minimalen und maximalen Glukosespiegel, der Durchschnittsglukosewerte sowie einen größeren Insulinbedarf auf. Darüber hinaus zeigte auch ein signifikant höherer Prozentanteil dieser Patienten sowohl hypo-als auch hyperglykämische Episoden.

Aufgrund der signifikanten Unterschiede im T-Test wurden diese Vorerkrankungen und Glukoseparameter als mögliche Einflussfaktoren in die Cox-Regressionsanalyse aufgenommen um zu untersuchen, ob die erhöhte Mortalitätsrate in der Gruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % auf eine dieser Variablen zurückzuführen ist. Da im Rahmen der Häufigkeitsanalysen nachgewiesen werden konnte, dass chirurgische und

internistische Patienten, sowie deren Subgruppen unterschiedliche Mortalitätsraten aufwiesen und sich im Kaplan-Meier-Verfahren auch signifikant unterschiedliche mittlere Überlebenszeiten für kardiochirurgische (693 Tage), allgemein-chirurgische (572 Tage) und internistische Patienten (481 Tage) zeigten, wurde die Zugehörigkeit der Patienten zu einer dieser Gruppen in Form von einer kategorialen Variable sowie das Vorliegen einer Sepsis (mittlere geschätzte Überlebenszeit septischer Patienten 485 Tage) als erklärende Variable in der multivariaten Analyse berücksichtigt. Es wurden dabei zunächst im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs die Mortalitätsraten der kardiochirurgischen und allgemein-chirurgischen Patienten mit der der internistischen Patienten verglichen sowie im Anschluss eine separate multivariate Regressionsanalyse für die internistischen Patienten durchgeführt.

Außerdem wurde untersucht, ob sich die potentiellen Einflussfaktoren bei diabetischen und nicht-diabetischen Patientengruppen unterschiedlich auf die Mortalitätsrate auswirken, weshalb die Cox-Regressionsanalyse zusätzlich separat für diese beiden Patientengruppen durchgeführt wurde.

#### **4.4 Nachgewiesener Einfluss anderer Variablen auf die Mortalitätsrate**

##### **4.4.1 Kategoriale Variable**

###### **4.4.1.1 Kardiochirurgische Patienten**

Die kardiochirurgischen Patienten zeigten sowohl die niedrigste Mortalitätsrate (3 %) als auch die niedrigste Punktesumme des APACHE II Scores (17 Punkte) und entsprechend ihres guten gesundheitlichen Zustands auch die längste geschätzte mittlere Überlebenszeit (693 Tage). Sie repräsentieren über 50 % des Patientenkollektivs dieser Studie (531 Patienten) und beeinflussen entsprechend stark die Werte der Gesamtmortalitätsrate sowie anderer Häufigkeitsanalysen. In der Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs konnte eine signifikant kleinere Mortalitätsrate der kardiochirurgischen Patienten im Vergleich zu den internistischen Patienten aufgezeigt werden. Die Mortalitätsrate betrug nur ca. 21 % von der der internistischen Patienten, was auf die überwiegend elektiv durchgeführten



Eingriffe in stabilen gesundheitlichen Zuständen kardiochirurgischer Patienten zurückzuführen ist. Bei der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % fiel dieser Effekt noch deutlicher aus. Die Sterberate kardiochirurgischer Patienten betrug nur eine Zehntel von der der internistischen Intensivstationspatienten. Dies könnte damit zu begründen sein, dass die Patienten dieser Gruppe insgesamt jünger (62,5 Jahre im Vergleich zu 67 Jahren) und gesundheitlich stabiler sind (signifikant geringere Prävalenzen kardiovaskulärer Risikofaktoren und eine geringere Punktesumme des APACHE II Scores) als diabetische Patienten und entsprechend ihres niedrigen HbA1c-Wertes selten Schäden einer chronischen Hyperglykämie aufweisen, die sich negativ auf die Mortalitätsrate auswirken können. Zum einen begünstigt eine chronische Hyperglykämie durch Beeinträchtigungen des Immunsystems das Auftreten postoperativer Infektionen (67), zum anderen ist sie mit einem erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko chirurgischer Patienten assoziiert (214). Darüber hinaus kann sich eine diabetische autonome Dysfunktion in Form von kardialen Arrhythmien manifestieren, die mit einer Risikoerhöhung für das Auftreten eines plötzlichen Herztods assoziiert sind (71). Somit treten bei dieser Patientengruppe entsprechend seltener intra- und postoperative Komplikationen auf. Im Rahmen einer Studie, die speziell die Einflussfaktoren auf die postoperative Mortalitätsrate kardiochirurgischer Patienten untersucht, konnte nachgewiesen werden, dass vorangegangene kardiochirurgische Eingriffe, Notfalloperation oder schwierige Operationsverhältnisse, ein Patientenalter von über 75 Jahren und eine Dreifäßkrankheit signifikanten Einfluss zeigten (298). Es konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass die koronaren und peripheren Revaskularisationsergebnisse bei Patienten mit chronischen Hyperglykämien signifikant schlechter ausfielen als bei dem nicht-diabetischen Patientenkontinuum (20). Die genannten Studienerkenntnisse erklären sowohl die deutlich günstigere Überlebensrate kardiochirurgischer Patienten gegenüber internistischen Patienten in der Gruppe der Nicht-Diabetiker als auch die fehlende Signifikanz eines Unterschiedes der Mortalitätsraten der beiden Subgruppen innerhalb der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  %. Offenbar wirkt sich die vorbestehende chronische Hyperglykämie so ungünstig auf die perioperative Situation aus, dass der Überlebensvorteil gegenüber den internistischen Patienten keine Signifikanz erreicht.

#### **4.4.1.2 Allgemein-chirurgische Patienten**

Die Gruppe der restlichen chirurgischen Patienten (ohne kardiochirurgische Patienten) wies eine wesentlich höhere Mortalitätsrate auf als die kardiochirurgischen Patienten (10 % im Vergleich zu 3 %) und auch die geschätzte mittlere Überlebenszeit fiel deutlich ungünstiger aus (572 Tage im Vergleich zu 693 Tagen). Die Punktesumme des APACHE II Scores lag hingegen nur geringfügig höher (19 Punkte im Vergleich zu 17 Punkten). Die Mortalitätsrate und der APACHE II Score der allgemein-chirurgischen Patienten lagen deutlich unter den Werten der internistischen Patienten (10 % im Vergleich zu 23 %; 19 Punkte im Vergleich zu 25 Punkten), jedoch war der Unterschied in den geschätzten mittleren Überlebenszeiten zwischen den chirurgischen und internistischen Patienten (572 Tagen im Vergleich zu 481 Tagen) weniger ausgeprägt als zwischen den chirurgischen und kardiochirurgischen Patienten (572 Tage im Vergleich zu 693 Tagen).

Trotz der sehr deutlichen Unterschiede zwischen den Krankenhausmortalitätsraten (10 % im Vergleich zu 23 %) konnte im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse kein signifikanter positiver Effekt auf die Mortalitätsrate durch die Zugehörigkeit zur Gruppe der allgemein-chirurgischen Patienten im Vergleich zur Gruppe der internistischen Patienten nachgewiesen werden. Dieses Ergebnis zeigte sich sowohl bei der Analyse des gesamten Patientenkollektivs als auch bei der separaten Analyse der Gruppen mit niedrigen und diabetischen HbA1c-Werten. Grundsätzlich ist anzumerken, dass die Gruppe der allgemein-chirurgischen Patienten in Bezug auf die Mortalitätsrate, den APACHE II Score sowie die geschätzte mittlere Überlebenszeit immer Werte präsentierte, die zwischen denen der kardiochirurgischen und internistischen Patienten lagen. Somit ist es wahrscheinlich, dass sich der Effekt auf die Mortalitätsrate, der sich bei dem Vergleich von kardiochirurgischen mit internistischen Patienten deutlich zeigte, bei dem Vergleich von allgemein-chirurgischen mit internistischen Patienten jedoch entsprechend schwächer ausfiel und daher keine Signifikanz mehr erreichte. Dies könnte unter anderem damit zu erklären sein, dass bei den allgemein-chirurgischen Patienten nicht so häufig elektive Eingriffe in stabilen Gesundheitszuständen durchgeführt werden wie bei den kardiochirurgischen Patienten. Operationen bei Sepsis im Rahmen von Hohlorganperforationen, chirurgische Versorgungen von Polytraumata oder palliative Eingriffe bei fortgeschrittenen Tumorleiden beispielsweise zur Aufrechterhaltung der Magen-Darm-Passage gehören ebenfalls zum Spektrum

allgemein-chirurgischer Eingriffe. Solche Patienten weisen eine höhere intra- und postoperative Mortalitätsrate auf als Patienten mit elektiven Routineeingriffen wie beispielsweise Appendektomie, Sigmaresektion bei Sigmadivertikulose im entzündungsfreien Intervall, Strumaresektionen oder Herniotomien. Der prozentuale Anteil elektiver Eingriffe sowie der von Notoperationen bestimmt vermutlich maßgeblich, ob die allgemein-chirurgischen Patienten einen Überlebensvorteil gegenüber den internistischen Patienten aufweisen oder nicht.

#### **4.4.2 Koronare Herzkrankheit und Apoplex**

Im Rahmen von Mittelwertvergleichen konnte bestätigt werden, dass in der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % ein signifikant größerer prozentualer Anteil an Patienten eine koronare Herzkrankheit aufwies verglichen mit den subdiabetischen und normoglykämischen Patienten (53 % im Vergleich zu 40 %). Eine positive Anamnese für einen Schlaganfall konnte bei 9 % der Patienten mit diabetischem HbA1c-Wert und 7 % der Patienten mit niedrigerem HbA1c-Wert nachgewiesen werden, jedoch erreichte dieser Unterschied keine Signifikanz ( $p=0,397$ ).

Diese Erkenntnisse decken sich mit den Angaben der Literatur. Beide Krankheitsbilder sind auf arteriosklerotische Veränderungen zurückzuführen, welche als makrovaskuläre Komplikationen des Diabetes mellitus oft beschrieben wurden. Dementsprechend ist zu erwarten, dass atherosklerotische Erscheinungen beim diabetischen Patientenkollektiv häufiger anzutreffen sind. Almdal et al wiesen nach, dass das Vorliegen eines Diabetes mellitus mit einer zwei- bis dreifachen Risikoerhöhung für das Erleiden eines Apoplex sowie eines Myokardinfarkts einhergeht (5). Lehto et al bezifferten das Apoplexrisiko bei Diabetikern als drei- bis fünffach erhöht im Vergleich zu Nichtdiabetikern und konnten darüber hinaus nachweisen, dass das Rezidivrisiko nach erfolgtem Apoplex um den Faktor drei erhöht ist (184).

Dass ein überlebter Apoplex mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert sein kann, erklärt sich zum einen durch das hohe Rezidivrisiko eines Schlaganfalls sowie durch die vorliegenden atherosklerotischen Veränderungen, die unter anderem auch die Entstehung eines Myokardinfarkts begünstigen. Im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse zeigte ein überlebter Schlaganfall nur bei der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate mit einer Erhöhung

des Sterberisikos um den Faktor 3,2 bzw. 4,1. Dies könnte zum einen damit zu erklären sein, dass diabetische Patienten ein höheres Rezidivrisiko sowie eine höhere Apoplex-spezifische Mortalitätsrate im Vergleich zu Nicht-Diabetikern aufweisen (90), (20). Zum anderen könnte dies auch auf die erhöhte Inzidenz einer Apoplex-assoziierten Demenz bzw. der schlechteren Erholung von einem neurologischen Defizits bei diabetischen Patienten zurückzuführen sein, da Unfälle oder Aspirationen mit tödlicher Folge durch die entstandenen Defizite begünstigt werden (266).

Das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit zeigte weder in der Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs noch im Großteil der Subgruppenanalysen einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate. Die einzige Ausnahme bildete die Rückwärtselimination der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  %. Das Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit war bei diesen Patienten mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate um den Faktor 2,6 assoziiert, was mit früheren Studienerkenntnissen übereinstimmt. Demnach weisen Diabetiker neben einem erhöhten Myokardinfarktrisiko auch eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalitätsrate auf, die auch im Rahmen anderer Studien ähnlich beziffert wurde (5), (90). Zudem gelten kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Komplikationen als häufigste Todesursache der Diabetiker. Dass der Einfluss der koronaren Herzerkrankung auf die Mortalitätsrate nicht deutlich genug ausfiel um auch in der Vorwärtsanalyse der Patienten mit diabetischen HbA1c-Werten sowie in den anderen Cox-Regressionsanalysen des Patientenkollektivs Signifikanz zu erreichen, ist eventuell auf den hohen Anteil kardiochirurgischer Patienten zurückzuführen, die im Rahmen des damals aktuellen stationären Aufenthaltes einen aorto-koronaren Bypass zur Therapie relevanter koronarer Stenosen erhielten. In dieser Studie traf dies für 265 Patienten zu (26 % des gesamten Patientenkollektivs). Da diese Patienten eine Therapie der koronaren Herzkrankheit erhielten und somit das mit der Erkrankung assoziierte gesundheitliche Risiko gesenkt wurde, lag die Mortalitätsrate mit 2,3 % in einem sehr niedrigen Bereich. 242 Patienten wiesen eine koronare Herzkrankheit als Vorerkrankung auf, wurden aber nicht zur Durchführung eines aortokoronaren Bypasses stationär aufgenommen. Bei diesen Patienten lag die Mortalitätsrate mit 14 % wesentlich höher. Somit erreichte vermutlich der Einfluss der koronaren Herzkrankheit auf die Mortalitätsrate aufgrund der besonderen Häufigkeit dieser chirurgischen Therapiemaßnahme und der damit

verbundenen niedrigen post-operativen Mortalitätsrate im Patientenkollektiv überwiegend keine Signifikanz.

#### **4.4.3 Niereninsuffizienz**

##### **4.4.3.1 Diskussion der Ergebnisse der Häufigkeitsanalysen & Mittelwertvergleiche**

Im Rahmen der Mittelwertvergleiche ließ sich nachweisen, dass die Patienten mit diabetischen HbA1c-Werten signifikant häufiger sowohl chronische (20 % im Vergleich zu 10 %) als auch akute Niereninsuffizienzen bei der Krankenhausaufnahme präsentierten (23 % im Vergleich zu 13 %) als Patienten mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  %. Somit konnte die Rolle eines Diabetes mellitus als genereller Risikofaktor für das Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz im Rahmen dieser Studie bestätigt werden (181).

Diese allgemein vermehrt vorkommenden Nierenfunktionsstörungen bei Diabetikern sind vorwiegend durch mikrovaskuläre Schäden, welche im Rahmen der chronischen Hyperglykämie entstehen, bedingt (86), (9). Neben der generellen Vorschädigung des Organs im Rahmen der diabetischen Nephropathie könnte zusätzlich eine ausgeprägte Schädigung der Endothelzellen durch einen erhöhten Einbau von GLUT-1-Transportern bei Diabetikern für das vermehrte Auftreten eines akuten Nierenversagens verantwortlich sein. Im Rahmen von Studien konnte nachgewiesen werden, dass der oxidative Stress, der im Rahmen der chronischen Hyperglykämie auftritt, zu einem solchen vermehrten Einbau von GLUT-1-Transportern in die Endothelzellen führt. Sollte es nun beispielsweise im Rahmen einer Stressreaktion, welche bei der Krankenhausaufnahme durch das Vorliegen einer akuten Erkrankung häufig zu erwarten ist, zu einer Hyperglykämie kommen, können sich die Endothelzellen nicht durch Herunterregulation der GLUT-1-Transporter vor der Glukotoxizität schützen und nehmen erheblichen Schaden, was in einem Ischämie-induzierten akuten Nierenversagen resultieren kann (52).

In dieser Studie wiesen die Patientengruppen mit unterschiedlichen HbA1c-Werten eine ähnliche Prävalenz des neu entwickelten akuten Nierenversagens als Komplikation im Krankenhaus auf (Mittelwert 14 % (HbA1c  $\geq 6,5$  %) im Vergleich zu 13 % (HbA1c  $\leq 6,4$  %)). Die Patienten, die diese Komplikation entwickelten, zeigten signifikant häufiger hyperglykämische Episoden (83 % im Vergleich zu 63 %;  $p < 0,001$ ) sowie einen deutlich

höheren durchschnittlichen Insulinbedarf pro Tag (39 Einheiten im Vergleich zu 18 Einheiten;  $p < 0,001$ ). Dies unterstützt die These, dass sich Hyperglykämien negativ auf die Nierenfunktion auswirken, was bereits im Rahmen von Studien untersucht wurde und belegt werden konnte (248). Schetz et al gelang darüber hinaus der Nachweis, dass bei Patienten mit einem akuten Nierenversagen ein signifikant höherer Insulinbedarf vorlag, obwohl die Ausscheidung des Hormons direkt von der Nierenfunktion abhängig ist (38 Einheiten pro Tag im Vergleich zu 33 Einheiten). Dieses Phänomen erwies sich, wie oben beschrieben, als reproduzierbar. Die genaue Ursache dafür ist unklar, es wird jedoch ein Zusammenhang zwischen dem genannten Effekt und einer erhöhten Insulinresistenz im Rahmen des kritischen Gesundheitszustands angenommen.

#### **4.4.3.2 Ursachen des akuten Nierenversagens**

Der Grund für das generell gehäufte Auftreten von akuten Nierenversagen bei intensivpflichtigen Patienten liegt zum einen in der häufig sehr schweren gesundheitlichen Beeinträchtigung mit inflammatorischen und prokoagulatorischen Prozessen, die durch das Vorliegen einer Stress-Hyperglykämie zusätzlich verstärkt werden, sowie Minderperfusionen im Rahmen von Schockzuständen, kardialer Dekompensation, Dehydratation (beispielsweise bei Fieber) oder Blutverlust (187), (263), (117). Da die internistischen intensivpflichtigen Patienten im Vergleich zu den chirurgischen Intensivstationspatienten einen signifikant höheren APACHE II Score aufwiesen (25 Punkte im Vergleich zu 17 Punkten) und somit eine entsprechend stärkere Beeinträchtigung des Gesundheitszustandes zeigten, lässt sich leicht erklären, warum diese Patientengruppe auch signifikant häufiger ein akutes Nierenversagen aufwies (49 % im Vergleich zu 18 % bei chirurgischen Intensivstationspatienten;  $p < 0,001$ ). Dies deckt sich auch mit den Erkenntnissen anderer Studien (248). Eine weitere Ursache für das Auftreten eines akuten Nierenversagens, die im Rahmen von Studien nachgewiesen werden konnte, ist eine gesteigerte Expression der induzierbaren Isoform der NO-Synthase, welche durch eine Hyperglykämie verursacht wird und zu erhöhten Stickstoffoxidspiegeln führt. Es konnte im Rahmen von Studien eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten eines akuten Nierenversagens und erhöhten NO-Spiegeln nachgewiesen werden (248), (179).

#### **4.4.3.3 Prävalenz und Mortalitätsrate des akuten Nierenversagens**

Im Rahmen von mehreren Studien konnte belegt werden, dass das Vorliegen eines akuten Nierenversagens bei intensivpflichtigen Patienten signifikant und unabhängig mit einer erhöhten Mortalitätsrate sowie einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer assoziiert war (186), (129), (44). Die Prävalenz eines akuten Nierenversagens bei Intensivstationspatienten betrug in der Studie von Hoste et al 28 %. Die Mortalitätsrate dieser Patienten wurde mit 26 % beziffert (im Vergleich zu 5,5 % bei Patienten ohne akutem Nierenversagen), was sich bestätigen ließ. So belief sich die Prävalenz des akuten Nierenversagens auf 27 %, wobei es sich bei 15 % um eine bereits bei der Krankenhauseaufnahme vorbestehende Funktionseinschränkung handelte. Die Mortalitätsrate für Intensivstationspatienten mit akutem Nierenversagen lag in dieser Studie insgesamt bei 23 % (im Vergleich zu 5 % bei Patienten ohne Nierenversagen;  $p < 0,001$ ). Patienten, die ein akutes Nierenversagen schon bei der Krankenhauseaufnahme präsentierten, wiesen eine Mortalitätsrate von 31 % auf (im Vergleich zu 6 %;  $p < 0,001$ ). Wenn die akute Niereninsuffizienz als stationäre Komplikation neu hinzutrat, war dies mit einer Mortalitätsrate von 19 % assoziiert (im Vergleich zu 8 %;  $p = 0,002$ ). In der Literatur schwanken sowohl die Angaben bezüglich der Prävalenz eines akuten Nierenversagens im intensivpflichtigen Patientenklientel (4 % bis 30 %) als die der damit assoziierten Mortalitätsrate (28 % bis 90 %) stark, was unter anderem auf die oft unpräzise Definition dieser Komplikation zurückzuführen ist (279), (296), (129). In dieser Studie war das Vorliegen eines akuten Nierenversagens ab einem Serumkreatininwert von  $\geq 4$  mg/dl und/oder einem Anstieg der in einer dreifachen Erhöhung des Kreatininspiegels resultierte und/oder einer Urinmenge von  $< 0,3$  ml/kg/h über 24 Stunden definiert. Im Rahmen der Studie konnte außerdem bestätigt werden, dass ein akutes Nierenversagen mit einer signifikant längeren Krankenhausverweildauer assoziiert war (28 Tage im Vergleich zu 16 Tagen;  $p < 0,001$ ). Der signifikante und unabhängige Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer akuten Niereninsuffizienz und einer erhöhten Mortalitätsrate nach kardiochirurgischen Eingriffen wurde bereits in der Literatur beschrieben (45). Im Rahmen von Häufigkeitsanalysen und Kreuztabellen konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass die Mortalitätsrate von kardiochirurgischen Patienten generell bei 3 % lag jedoch bei Entwicklung eines postoperativen akuten Nierenversagen auf 10 % anstieg. 15 % der

kardiochirurgischen Patienten entwickelten insgesamt ein akutes Nierenversagen. Jedoch sind diese Ergebnisse nur bedingt aussagekräftig, da für diese Patientengruppe keine separate multivariate Analyse mit Untersuchung anderer Einflussfaktoren auf die Mortalitätsrate durchgeführt wurde.

#### **4.4.3.4 Diskussion der Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse**

Auch die Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse sprechen für einen signifikanten Einfluss des akuten Nierenversagens auf die Mortalitätsrate von Intensivstationspatienten. Dabei wurden vier Variablen in das Modell aufgenommen, die die Nierenfunktion charakterisierten:

- 1.) ein akutes Nierenversagen als vorbestehende Funktionsstörung bei der Krankenhausaufnahme
- 2.) ein neu aufgetretenes akutes Nierenversagen als Komplikation während des Krankenhausaufenthaltes
- 3.) eine vorbestehende Dialysepflichtigkeit bei der Krankenhausaufnahme
- 4.) eine neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit während des stationären Aufenthaltes

Die Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs zeigte für das schon bei der Krankenhausaufnahme vorbestehende akute Nierenversagen eine etwas deutlichere Erhöhung der Mortalitätsrate (Faktor 2,7) als wenn es sich erst im Rahmen des Krankenhausaufenthaltes entwickelte (Faktor 1,9 bzw. 1,7).

Bei den internistischen Patienten konnte nur für das vorbestehende akute Nierenversagen ein signifikanter Einfluss auf die Mortalitätsrate ermittelt werden. Diese Funktionsstörung ging mit einer 2,5-fachen Erhöhung des Sterberisikos einher.

Bei der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % hatte vor allem die vorbestehende Dialysepflichtigkeit einen besonders starken Einfluss auf die Mortalitätsrate. Sie erhöhte das Sterberisiko um das ca. Fünffache (Faktor 4,5 bzw. 5,5). Eine akute Niereninsuffizienz führte bei dieser Patientengruppe sowohl als Vorerkrankung als auch als stationäre Komplikation zu einer Erhöhung der Mortalitätsrate, wobei deren Einfluss als vorbestehende Funktionsstörung etwas stärker war (Faktor 3 im Vergleich zu Faktor 2,5). Bei dieser Patientengruppe wurde im Rahmen



der Rückwärtselimination ein signifikanter Einfluss einer neu aufgetretenen stationären Dialysepflichtigkeit ermittelt. Sie erhöhte die Mortalitätsrate um den Faktor 2,3. In der Vorwärtsselektion zeigte sie allerdings keinen signifikanten Einfluss.

Bei der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten ließ sich, wie bei der internistischen Patientengruppe, nur für ein vorbestehendes Nierenversagen ein signifikanter Einfluss auf die Mortalitätsrate nachweisen. Dieser fiel bei der Rückwärtselimination mit einem Faktor von 6,4 wesentlich größer aus als bei der Vorwärtsselektion (Faktor 4,7).

Ein vorbestehendes Nierenversagen erwies sich in allen Gruppen als signifikanter Einflussfaktor auf die Mortalitätsrate. Ein Grund für die gravierendere Auswirkung des vorbestehenden Nierenversagens auf die Mortalitätsrate verglichen mit diesem Erkrankungsbild als Komplikation, könnte das wahrscheinlich längere Bestehen dieser ausgeprägten Funktionsstörung bis zu dessen Therapiebeginn sein, was zusätzlich mit einer Schädigung anderer Organe einhergehen kann (241), (22). Ein akutes Nierenversagen, das stationär auftritt, wird im Rahmen von Laborkontrollen und Bilanzierungen oft schon während seiner Entstehung entdeckt und kann frühzeitig und effektiv behandelt werden. Im Gegensatz dazu macht sich die Niereninsuffizienz ohne das Vorliegen entsprechender Laborwerte erst durch Symptome bemerkbar, was ein längeres Bestehen und eine ausgeprägte Funktionsstörung voraussetzt. Neben bestimmten Vorerkrankungen wie einer schweren Herzinsuffizienz mit ausgeprägten Ödemen, Vorhofflimmern, schweren akuten Erkrankungen wie Sepsis sowie einem Patientenalter von  $\geq 75$  Jahren begünstigen auch einige Medikamente, die Verabreichung von Kontrastmitteln sowie Hypotensionen während Operationen die Entwicklung eines akuten Nierenversagens (21), (117). Es gibt folglich bestimmte Risikofaktoren (Operationen, Kontrastmittelgabe sowie die Verabreichung einiger Medikamente), die nur im stationären Rahmen auftreten. Das bedeutet zum einen, dass auch Patienten mit weniger ausgeprägter Funktionsstörung während eines stationären Aufenthaltes ein akutes Nierenversagen entwickeln können und sich dementsprechend auch eher von diesem erholen als Patienten, bei denen es ambulant ohne das Vorliegen entsprechender Risikofaktoren entsteht, was auf eine schwerere zugrunde liegende Nierenschädigung hinweisen kann. Zum anderen, ist das Personal im Krankenhaus über

solche Risiken informiert und führt häufige Laborkontrollen sowie Flüssigkeitsbilanzierungen bei Risikopatienten durch, um eine frühe Diagnose und Therapie zu gewährleisten (95). Die Erhöhung der Mortalitätsrate durch ein vorbestehendes akutes Nierenversagen bei der Krankenhausaufnahme fiel bei der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten besonders deutlich aus. Dies könnte neben den bereits genannten Gründen damit zu erklären sein, dass diese Patientengruppe signifikant häufiger eine chronische Nierenfunktionsstörung aufwies als die Patientengruppe mit nicht-diabetischen HbA1c-Werten (20 % im Vergleich zu 10 %) und sich diese Patienten aufgrund der Vorschädigung der Niere im Rahmen einer diabetischen Nephropathie schlechter von der akuten Funktionsstörung erholen und anfälliger für Komplikationen sind. Dies deckt sich mit der Studienerkenntnis, dass die Mortalitätsrate bei akutem Nierenversagen bei den Patienten, die zuvor eine chronische Nierenfunktionsstörung aufwiesen, besonders hoch ist (131).

Dass eine akute Niereninsuffizienz als neu entwickelte Komplikation bei der Gruppe der internistischen Intensivstationspatienten und der Patientengruppe mit hohen HbA1c-Werten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate zeigte, könnte damit zu begründen sein, dass diese Patientengruppen gehäuft schon bei der Krankenhausaufnahme ein akutes Nierenversagen aufwiesen (internistische Patienten 40 % im Vergleich zu 6 % bei chirurgischen Patienten,  $p < 0,001$ ); ( $\text{HbA1c} \geq 6,5 \%$ : 23 % im Vergleich zu  $\text{HbA1c} \leq 6,4 \%$ : 13 %,  $p < 0,001$ ) und es somit nicht mehr neu im stationären Rahmen entstehen konnte. Nur 23 Patienten entwickelten nach einem austherapierten akuten Nierenversagen zusätzlich ein erneutes als Komplikation während des stationären Aufenthalts.

Die vorbestehende Dialysepflichtigkeit wurde als Variable aufgenommen, um zu untersuchen, ob ein Nierenversagen als chronischer Zustand mit dauerhafter Therapie zu einer erhöhten Mortalitätsrate führt. Sie zeigte nur bei der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4 \%$  einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate, der jedoch bei diesen Patienten sehr deutlich ausfiel (fünffache Erhöhung). Diese Patientengruppe weist ein geringeres Durchschnittsalter (62,5 Jahre im Vergleich zu 67 Jahren), eine deutlich geringere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie eine geringere Punktesumme des APACHE II Scores (19 Punkte im Vergleich zu 21 Punkten)

im Vergleich zu der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % auf. Somit könnte der große Einfluss auf die Mortalitätsrate eventuell damit zu erklären sein, dass eine vorbestehende Dialysepflichtigkeit in dem eher jüngeren und gesundheitlich stabileren Patientenkontext dieser Gruppe, die Individuen kennzeichnet, die eine schwere Gesundheitsbeeinträchtigung aufweisen und daher im Verlauf eher verstarben. Im Gegensatz dazu fiel diese chronische aber therapierte Funktionsstörung im älteren Patientenkontext der diabetischen Patienten mit insgesamt höheren APACHE II Scores weniger ins Gewicht.

Bei der Patientengruppe mit niedrigen HbA1c-Werten konnte im Rahmen der Rückwärtselimination ein signifikanter Einfluss einer neu aufgetretenen stationären Dialysepflichtigkeit auf die Mortalitätsrate ermittelt werden. Dies deckt sich mit den Erkenntnissen anderer Studien, in denen nachgewiesen werden konnte, dass eine Dialysepflichtigkeit unter stationären Bedingungen mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert ist (117). Die therapeutische Maßnahme selbst ist wohl kaum für das erhöhte Mortalitätsrisiko verantwortlich zu machen. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass ein akutes Nierenversagen, welches sich nicht durch kausale Therapiemaßnahmen wie Infusionen, Antikoagulation sowie durch das Absetzen bestimmter Medikamente therapieren lässt und dementsprechend eine Dialyse erfordert, ein besonders ernst zu nehmendes Krankheitsbild kennzeichnet und dementsprechend zu einem Anstieg der Mortalitätsrate führt. Die Indikation zur Dialyse ist generell dann zu stellen, wenn sich keine zügige Besserung einer Hyperkaliämie, einer metabolischen Azidose oder einer Hypervolämie mit Lungenödem durch konservative therapeutische Maßnahmen erzielen lassen oder falls Komplikationen einer Urämie wie Perikarditis oder Enzephalopathie auftreten (88). Diese generelle Richtlinie unter Berücksichtigung des gesamten Gesundheitszustandes fand auch bei den Intensivstationspatienten des McGill University Health Centers in Montreal ihre Anwendung.

#### **4.4.4 Patientenalter**

Im Rahmen der Mittelwertvergleiche konnte aufgezeigt werden, dass das Durchschnittsalter der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % signifikant höher lag als das der Patienten mit niedrigeren HbA1c-Werten (67 Jahre im Vergleich zu 62,5 Jahren). Dieser Altersunterschied könnte unter anderem durch den

physiologischen Anstieg der HbA1c-Werte, der mit zunehmendem Patientenalter beobachtet wird, bedingt sein (217). Da die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie mit dem Alter ansteigt, könnte das häufigere Auftreten dieser Erkrankung in der Patientengruppe mit höheren HbA1c-Werten unter anderem auch auf das höhere Durchschnittsalter zurückzuführen sein (258). In der Cox-Regressionsanalyse konnte bei allen Patientengruppen ein signifikanter Einfluss des Alters auf die Mortalitätsrate nachgewiesen werden. Bei der Analyse des gesamten Patientenkollektivs, dass ein Durchschnittsalter von 63,7 Jahren aufwies, zeigte sich eine Erhöhung des Mortalitätsrisikos pro Lebensjahr um 3 %. Bezüglich der internistischen Intensivstationspatienten ließ sich eine jährliche Erhöhung der Sterberate von 4 % ermitteln. Bei der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % lag diese Erhöhung des Mortalitätsrisikos sogar bei 4,6 % bzw. 5 % pro Lebensjahr. Im Gegensatz dazu fiel der Einfluss des Alters bei der Patientengruppe mit niedrigen HbA1c-Werten mit einer 2,5 prozentigen Erhöhung der Mortalitätsrate pro Lebensjahr wesentlich geringer aus.

Der signifikante Einfluss des Alters auf die Mortalitätsrate kann damit erklärt werden, dass bei einem Durchschnittsalter von 63,7 Jahren mit jedem Lebensjahr das Risiko für die Entstehung oder Progression von Erkrankungen, Malignomen, arteriosklerotischen Komplikationen sowie Organschädigungen durch langjährige Medikamenteneinnahme steigt (125), (225). Beispielsweise konnte im Rahmen von Studien nachgewiesen werden, dass die Inzidenz für Schlaganfälle bei diabetischen Patienten ab einem Alter von 70 Jahren zunimmt (227). Auch die Prävalenz einer Alzheimer Demenz erhöht sich mit dem Alter und verläuft meist innerhalb von sieben Jahren tödlich (157). Darüber hinaus kann es im Rahmen eines Morbus Parkinson, dessen Prävalenz und Progression ebenfalls mit dem Alter zunimmt, sowie durch neurologische Defizite nach einem Apoplex zu einer Gangunsicherheit kommen, welche die Gesundheit der Patienten erheblich gefährden kann (290). Außerdem wird in der Literatur von einer altersabhängigen Zunahme der Prävalenz einer Osteoporose sowie von dem Auftreten einer Alterskachexie berichtet (140), (27). Diese vier unterschiedlichen Phänomene erhöhen zum einen die Sturzgefahr und wirken sich zum anderen auch generell negativ auf die Mobilität aus, was wiederum das Auftreten von Thrombosen und Lungenembolien begünstigen kann (121). Bei älteren Patienten ( $\geq 60$  Jahre) ist die Therapie dieser vaskulären Komplikationen zudem mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko

assoziiert (206). Mit zunehmendem Alter kommt es außerdem zu physiologischen Veränderungen des Immunsystems („Immunseneszenz“), welche eine erhöhte Infektanfälligkeit zur Folge haben. Diese beinhalten unter anderem eine Restrukturierung der Komponenten des Immunsystems sowie Veränderungen der Regulationsmechanismen und der systemischen Interaktionen. Beispielsweise lassen sich eine verminderte Reifung der T-Lymphozyten, eine verminderte Anzahl zirkulierender B-Lymphozyten, eine erhöhte Inzidenz von Autoantikörpern, eine erhöhte Zytokinsekretion durch Makrophagen sowie eine geringere Phagozytose- und „oxidative-Burst“-Aktivität von Granulozyten nachweisen. Bestehende Infekte fallen mit zunehmendem Alter durch das immunologische „Remodelling“ deutlich schwerer aus, da sie weniger schnell und effizient bekämpft werden können. Dies kann zu einer schweren Belastung innerer Organe durch die Erreger oder durch die Immunreaktion führen und eventuell in einem Organversagen resultieren. Außerdem zeichnet sich die Immunseneszenz durch ein verringertes Ansprechen auf Vakzinierungen und Immuntherapien sowie durch das Wiederauftreten latenter Infekte aus (244), (91).

Dass der Einfluss des Alters auf die Mortalitätsrate in der Patientengruppe der internistischen Patienten etwas deutlicher ausfiel als bei der Analyse des gesamten Patientenkollektivs, könnte unter anderem damit zusammenhängen, dass es sich bei den internistischen Patienten insgesamt um ein gesundheitlich stärker beeinträchtigtes Patientenkontingent mit einer höheren durchschnittlichen Punktesumme des Morbiditätsscores handelt (25 Punkte im Vergleich zu 19 Punkten), auf das sich die Immunseneszenz insgesamt gravierender auswirkt. Insgesamt wiesen die internistischen Patienten dieser Studie ein geringfügig niedrigeres Durchschnittsalter auf als das gesamte Patientenkollektiv (62,7 Jahre im Vergleich zu 63,7 Jahren). Bei den kardiochirurgischen Patienten, die eine sehr niedrige Mortalitätsrate aufwiesen, lag das Durchschnittsalter mit 66,2 Jahren deutlich höher. Somit ist davon auszugehen, dass sich das Patientenalter bei den unterschiedlichen Subgruppen des Kollektivs unterschiedlich auswirkt. Der schwächere Einfluss des Alters auf die Mortalitätsrate bei Patienten mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % könnte auf das insgesamt niedrigere Durchschnittsalter dieser Patientengruppe sowie den besseren gesundheitlichen Zustand im Vergleich zur Gruppe mit diabetischen HbA1c-Werten zurückzuführen sein (62,5 Jahre im Vergleich zu 67 Jahren). Es handelt sich um eine jüngere Patientengruppe mit insgesamt

niedrigeren APACHE II Scores (19 Punkte im Vergleich zu 21 Punkten) und geringeren Vorerkrankungen, bei der die Effekte des Alters auf die Mortalitätsrate nicht so deutlich ins Gewicht fallen. Dies könnte ebenfalls begründen, warum der Einfluss des Alters auf die Mortalitätsrate der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten so deutlich ausfiel: höheres Durchschnittsalter, höherer durchschnittlicher APACHE II Score, deutlich höhere Prävalenz kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie höhere Prävalenz von Nierenfunktionsstörungen. Darüber hinaus weisen Diabetiker typische Beeinträchtigungen des Immunsystems auf, die sich eventuell in Kombination mit der Immunseneszenz besonders ungünstig auswirken und auch perioperativ Komplikationen verursachen können (228), (236), (219). Auch die mikro- und makrovaskulären Veränderungen stellen sich bei alten Diabetikern aufgrund der jahrelangen Progredienz meist ausgeprägter dar als bei jungen diabetischen Patienten, was ebenfalls zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko (beispielsweise durch einen Myokardinfarkt oder Apoplex sowie durch Arrhythmien bei autonomer Dysfunktion) beitragen kann (5), (71).

#### **4.4.5 Aktive Krebserkrankung**

Eine bei der Krankenhausaufnahme vorbestehende Krebserkrankung führte in der Cox-Regressionsanalyse bei fast allen Patientengruppen zu einer signifikanten Erhöhung der Mortalitätsrate. Die einzige Ausnahme bildete die Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  %. Bei diesen Patienten zeigte eine Krebserkrankung weder in der Rückwärtselimination noch in der Vorwärtsselektion einen signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko. Die Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs und die der internistischen Patienten ergab eine Verdopplung des Mortalitätsrisikos bei Vorliegen einer aktiven Krebserkrankung. Dieser Effekt fiel bei der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % mit einer Erhöhung des Sterberisikos um den Faktor 4,1 bzw. 5,4 mehr als doppelt so hoch aus.

Dass eine Krebserkrankung nur bei der Patientengruppe mit niedrigen HbA1c-Werten keinen relevanten Einfluss auf das Mortalitätsrisiko zeigte, könnte durch die niedrige Prävalenz von Malignomen in dieser Gruppe bedingt sein. Im Rahmen eines T-Tests konnte ermittelt werden, dass Krebserkrankungen signifikant häufiger in der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % aufzufinden waren (12 % im Vergleich

zu 7 %;  $p=0,036$ ). Da das Patientenkollektiv der Gruppe mit niedrigen HbA1c-Werten außerdem insgesamt jünger und gesundheitlich stabiler ist, können diese Patienten eventuell zum einen häufiger kurativ therapiert werden oder überleben zum anderen die Krebserkrankung im Schnitt etwas länger, sodass sie im Beobachtungszeitraum nicht verstorben sind. Eine chronische Hyperglykämie wirkt sich außerdem negativ auf die Abwehrfunktionen des Körpers aus, was auch bei der Bekämpfung von Malignomen eine Rolle spielen kann (228), (236). Faktoren, die zur Schwächung des Immunsystems bei Diabetikern beitragen, sind unter anderem: beeinträchtigte zelluläre und humorale Immunantworten, lokale Vorschädigungen durch schlechte Durchblutung und Nervenschädigung sowie metabolische Veränderungen im Rahmen der Glukosestoffwechselstörung. Diese Diabetes-typische Schwächung des Immunsystems könnte auch begründen, warum eine Krebserkrankung bei der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % zu einem wesentlich stärkeren Anstieg der Mortalitätsrate führt. Darüber hinaus zeigen einige Krebserkrankungen wie Pankreaskarzinom, hepatozelluläres Karzinom, kolorektales Karzinom, Mamma-Karzinom, Karzinome der ableitenden Harnwege, Magen-Karzinom und Karzinome der weiblichen Geschlechtsorgane eine erhöhte Prävalenz bei diabetischen Patienten (315), (107), (242). Im Rahmen von Studien konnte nachgewiesen werden, dass Diabetiker außerdem eine insgesamt schlechtere Prognose mit einer höheren Mortalitätsrate nach der Krebsdiagnose aufweisen und seltener an Krebs-Screenings teilnehmen (216). Dies könnte ebenfalls mit der deutlichen Erhöhung der Sterberate bei vorbestehender Krebserkrankung in der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % in Zusammenhang stehen.

Auch eine Adipositas geht mit einer Erhöhung des Krebsrisikos um 20 % einher. Dabei spielen sowohl die Ernährung als auch Gewichtsänderungen, die Körperfettverteilung sowie körperliche Aktivität eine wichtige Rolle (107), (239). Folgende Botenstoffe stehen in Verdacht das Krebsrisiko maßgeblich zu beeinflussen: Insulin, Insulin-like growth factor-1, Geschlechtshormone und Adipokine. In der Literatur werden darüber hinaus auch eine chronische Inflammation, oxidativer Stress, eine Interaktion zwischen Tumorzellen und umgebenden Adipozyten, migrierende Stromazellen, Adipositas-induzierte Hypoxie, genetische Suszeptibilität und eine Schwächung des Immunsystems als mögliche Einflussfaktoren erwähnt (222), (239). Da die Gruppe der

Patienten mit diabetischen HbA1c-Werten durchschnittlich einen signifikant höheren Body-Mass-Index aufwies ( $29 \text{ kg/m}^2$  im Vergleich zu  $27 \text{ kg/m}^2$ ) und dementsprechend auch mehr adipöse Patienten enthielt, könnte die erhöhte Rate an Krebserkrankungen in dieser Gruppe auch mit der erhöhten Prävalenz einer Adipositas zusammenhängen. Der Body-Mass-Index allein zeigte in der Cox-Regressionsanalyse jedoch keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate.

#### **4.4.6 Leberversagen**

Insgesamt wiesen nur neun Patienten des gesamten Patientenkollektivs ein Leberversagen bei der Krankenhausaufnahme auf. Dieses Erkrankungsbild trat unter anderem im Rahmen eines Multiorganversagens oder bei Medikamentenüberdosierung bzw. anderen Vergiftungen, bei einer fortgeschrittenen Leberzirrhose (beispielsweise als Folge eines Alkoholabusus oder einer chronischen Virushepatitis) oder bei hepatozellulären Karzinom auf und ist durch das Vorliegen einer Koagulopathie ( $\text{INR} \geq 1,5$ ) sowie einer hepatischen Enzephalopathie charakterisiert (23), (182). Drei dieser Patienten verstarben während des Krankenhausaufenthaltes, sodass sich bei einem Leberversagen eine Krankenhaussterblichkeit von 33 % errechnen ließ. In der Literatur wird ebenfalls von einer sehr hohen Mortalitätsrate berichtet, die unter anderem auf eine Assoziation des Leberversagens mit einem schnell fortschreitenden Multiorganversagen zurückzuführen ist (24), (3), (183). In den letzten Jahren haben sich die Überlebenschancen dieser Patienten durch den Einsatz notfallmäßiger Lebertransplantationen deutlich verbessert (frühere Mortalitätsrate >80 %, heutige Mortalitätsrate zwischen 10 % und 40%) (3). Von den neun Patienten, die ein Leberversagen bei der Krankenhausaufnahme aufwiesen, erhielten vier Patienten eine Lebertransplantation. Diese vier Patienten wiesen eine Krankenhausüberlebensrate von 100 % auf.

Im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse konnte für das gesamte Patientenkollektiv kein signifikanter Einfluss eines Leberversagens auf die Mortalitätsrate ermittelt werden. In der Gruppe der internistischen Patienten befanden sich drei Patienten mit vorbestehendem Leberversagen. Da alle drei Patienten verstarben, fiel der Einfluss dieser Variablen mit einer Erhöhung der Sterberate um den Faktor 20 bzw. 17 bei den internistischen Patienten entsprechend hoch aus. Ebenfalls drei Patienten mit



vorbestehendem Leberversagen befanden sich in der Gruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  %. Innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben zwei dieser drei Patienten. Das Cox-Regressionsmodell ermittelte dementsprechend für das Vorliegen eines Leberversagens einen sehr großen Einfluss auf das Mortalitätsrisiko mit einer Hazard Ratio von 72 bzw. 30. Die Ursache dafür, dass der Einfluss des Leberversagens auf die Mortalitätsrate der internistischen Patienten geringer ausfiel als in der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten, obwohl dort drei von drei Patienten mit dieser Vorerkrankung verstarben, ist damit zu erklären, dass in den Gruppen unterschiedliche Einflussverhältnisse vorliegen, die sich unter den Variablen mit signifikantem Einfluss aufteilen. In der Gruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % befanden sich sechs Patienten mit Leberversagen. Da in dieser Gruppe nur ein Patient verstarb, erzielte diese Variable in der multivariaten Regressionsanalyse keinen signifikanten Einfluss auf die Sterberate.

Da der sehr hohe Effekt des Leberversagens (Faktor 72) in der Gruppe der Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % darauf hinweisen könnte, dass diese Variable durch ihren großen Einfluss modellverzerrend wirkt, wurde das Modell zusätzlich unter Ausschluss der Kovariate „vorbestehendes Leberversagen“ durchgeführt. Dabei zeigten sich sowohl weitgehend die gleichen Variablen mit signifikantem Einfluss auf die Mortalitätsrate als auch ähnliche Hazard Ratios dieser Kovariaten, sodass von einer ausreichenden Zuverlässigkeit der Aussage des Modells trotz des hohen Einflusses des Leberversagens ausgegangen werden kann.

#### **4.4.7 Dauer der Beatmungspflichtigkeit**

Der Mittelwertvergleich zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Dauer der maschinellen Beatmung zwischen Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % und  $\leq 6,4$  %. In beiden Gruppen lag die durchschnittliche Beatmungsdauer bei etwa drei Tagen. Insgesamt war ein signifikant größerer prozentualer Anteil der Patienten mit niedrigen HbA1c-Werten bei der Aufnahme auf die Intensivstation beatmungspflichtig (81 % im Vergleich zu 73 %;  $p=0,019$ ). Im Rahmen des T-Tests konnte ermittelt werden, dass eine Beatmungspflichtigkeit nicht mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert war. Insgesamt lag die Mortalitätsrate bei nicht-beatmeten Patienten signifikant höher (19 % im Vergleich zu 7 %;  $p<0,001$ ). Dies kann durch den hohen Anteil kardiochirurgischer Patienten, die regelhaft postoperativ beatmet wurden, jedoch eine

sehr geringe Mortalitätsrate aufwiesen, erklärt werden. 78 % des gesamten Patientenkollektivs wurden intubiert und beatmet auf die Intensivstation aufgenommen, 21 % waren nicht beatmungspflichtig und 0,2 % erhielten eine nicht-invasive Beatmung. Die chirurgischen Patienten wurden signifikant häufiger maschinell beatmet als die internistischen Patienten (91 % im Vergleich zu 45 %;  $p < 0,001$ ). Bei den internistischen Patienten hielt die Beatmungspflichtigkeit jedoch signifikant länger an (5 Tage im Vergleich zu 2,5 Tagen;  $p = 0,003$ ).

Die Dauer der maschinellen Beatmung erreichte nur bei der Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs sowie bei der Gruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % Signifikanz. Jedoch zeigte sich der signifikante Einfluss auf die Mortalitätsrate bei beiden Gruppen nur in der Vorwärtsselektion und war mit einer Erhöhung des Sterberisikos um 0,5% bzw. 0,6 % pro Tag der Beatmungsdauer assoziiert. Generell wird in der Literatur beschrieben, dass lange Beatmungszeiten mit einem erhöhten Risiko einer „ventilator-associated pneumonia“, einer erschwerten Entwöhnung sowie einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert sind (212), (160). Im Rahmen der multivariaten Analyse dieser Studie konnte bei den internistischen Patienten und bei den Patienten mit diabetischen HbA1c-Werten kein relevanter Einfluss der Dauer der Beatmungspflichtigkeit auf die Mortalitätsrate ermittelt werden. Bei fehlender Signifikanz für das internistische Sterberisiko, müsste diese Variable die Mortalitätsrate chirurgischer Patienten recht deutlich erhöhen um den signifikanten Einfluss auf das Sterberisiko bei der Vorwärtsanalyse des gesamten Patientenkollektivs erklären zu können. Da die Cox-Regressionsanalyse für diese Patientengruppe nicht separat durchgeführt wurde, bleibt dies jedoch nur eine mögliche Erklärung der Einflussverhältnisse. Viele chirurgische Patienten (v.a. kardiochirurgische) werden postoperativ beatmet auf die Intensivstation verlegt, um dann nach einigen Stunden extubiert zu werden. Bei diesen Patienten treten längere Beatmungszeiten und Reintubationen nur auf, wenn es zu Komplikationen (Kreislaufinstabilitäten, Nachblutungen oder Infektionen) kommt, die je nach Schwere mit einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert sein können (212). Somit wäre es nachvollziehbar, dass eine lange maschinelle Beatmung bei chirurgischen Patienten mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate einhergeht. Da die Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % einen signifikant größeren Anteil chirurgischer Patienten aufwies (75 % im Vergleich zu

67 %;  $p=0,015$ ), könnte dies auch erklären, warum sich ein signifikanter Einfluss der Dauer der Beatmungspflichtigkeit auf die Mortalitätsrate zeigte.

#### **4.4.8 Vorbestehende Insulinpflichtigkeit**

Im Rahmen der Mittelwertvergleiche konnte eine signifikant höhere Prävalenz einer vorbestehenden Insulinpflichtigkeit bei der Gruppe mit diabetischen HbA1c-Werten im Vergleich zur Gruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % festgestellt werden (29 % im Vergleich zu 2 %;  $p<0,001$ ). Insgesamt wiesen 9,1 % des gesamten Patientenkollektivs bei der Krankenhausaufnahme eine Insulinpflichtigkeit auf.

Bei der Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs sowie bei der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % zeigte eine vorbestehende Insulinpflichtigkeit in der Rückwärtselimination eine senkende Wirkung auf die Mortalitätsraten. In den genannten beiden Patientengruppen war diese Variable mit einer über 50 prozentigen Reduktion des Mortalitätsrisikos assoziiert, wobei der protektive Effekt bei der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten mit einem Faktor von 0,32 noch etwas stärker ausfiel als beim gesamten Patientenkollektiv (Faktor 0,4). Allerdings blieb dieser Effekt in der Vorwärtsselektion bei beiden Patientengruppen aus.

Der protektive Effekt einer vorbestehenden Insulinpflichtigkeit könnte damit zu erklären sein, dass Patienten, die sich prästationär regelmäßig Insulin verabreichten zwangsläufig eine regelmäßige Kontrolle und Therapie ihres Glukosestoffwechsels durchführten als diabetische Patienten, die bisher nicht diagnostiziert waren oder nur orale Antidiabetika einnahmen. Nur sieben Patienten dieser Studie waren bekannte Typ-I-Diabetiker. Dementsprechend handelte es sich bei den insulinpflichtigen Patienten überwiegend um Typ-II-Diabetiker (82 Patienten). Obwohl eine Insulintherapie bei Typ-II-Diabetikern erst eingesetzt wird, wenn durch orale Antidiabetika und Gewichtsnormalisierung im Rahmen von Sport sowie Ernährungsumstellung keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erzielt werden kann (7) und es sich somit um eine relativ ausgeprägte Glukosestoffwechselstörung handelt, scheint der positive Effekt der Insulintherapie den negativen Effekt der fortgeschrittenen Erkrankung deutlich zu übertreffen. In der Literatur wird von vielfältigen positiven Effekten einer Insulintherapie bzw. einer strengen glykämischen Kontrolle berichtet, welche für den positiven Effekt auf die

Mortalitätsrate verantwortlich gemacht werden können. Weekers et al gelang der Nachweis einer schützenden Wirkung der Insulintherapie auf die Funktionen des angeborenen Immunsystems (303), während andere Forschungsgruppen eine gesenkte Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und einen direkt neuroprotektiven Effekt im Rahmen einer Insulintherapie aufzeigen konnten (295), (285), (31), (284). Darüber hinaus trägt Insulin zu einer Normalisierung des diabetischen Lipidprofils mit Senkung der proatherogenen Wirkung bei (40), (200). In der Literatur wird außerdem eine antientzündliche Wirkung des Insulins beschrieben, die sich in Form einer verminderten Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen sowie einer reduzierten Bildung von Superoxiden äußert (116), (56). Des Weiteren wirkt eine Insulintherapie auch dem Hyperkoagulabilitätsstatus bei Diabetes mellitus entgegen. Hughes et al gelang der Nachweis eines senkenden Effekts der Insulintherapie auf die meist erhöhten Konzentration von Antithrombin-III und die gesteigerte Aktivität des Gerinnungsfaktor VIII bei diabetischen Patienten (133). Darüber hinaus werden dem Insulin auch anti-apoptotische sowie renoprotektive Wirkungen zugesprochen (144), (248). Es konnte im Rahmen von Studien nachgewiesen werden, dass sich eine strenge glykämische Kontrolle protektiv auf die Entwicklung und das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie sowie anderer mikro- und makrovaskulären Komplikationen auswirkt (86), (7), (9), (8), (316).

#### **4.4.9 Raucherstatus**

18 % des gesamten Patientenkollektivs wiesen einen positiven Raucherstatus auf. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit dieser Variablen zwischen den Patientengruppen mit diabetischen und niedrigeren HbA1c-Werten (Mittelwerte: 20 % im Vergleich zu 18 %;  $p=0,53$ ).

In der Cox-Regressionsanalyse konnte nur für die Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % und dabei auch nur in der Rückwärtselimination ein relevanter Einfluss einer positiven Raucheranamnese auf die Mortalitätsrate ermittelt werden. Diese Variable war mit einer 2,4-fachen Erhöhung des Mortalitätsrisikos assoziiert, jedoch erreichte sie genau genommen nicht ganz die Signifikanzschwelle ( $p=0,051$ ).

Sowohl das Rauchen als auch ein HbA1c-Wert von  $\geq 6,5$  % stellen Hauptrisikofaktoren für die Entstehung einer Arteriosklerose dar, die v.a. im Rahmen eines Myokardinfarkts

und Schlaganfalls einen tödlichen Ausgang nehmen kann (125). Da sich das Risiko für arteriosklerotische Veränderungen bei dem Vorliegen mehrerer Risikofaktoren potenziert und da die Patienten in der Gruppe mit diabetischen HbA1c-Werten außerdem auch signifikant häufiger eine Dyslipidämie und eine arterielle Hypertonie sowie ein höheres Durchschnittsalter aufwiesen, welche ebenfalls Hauptrisikofaktoren der Atherogenese darstellen, ist leicht nachvollziehbar, dass sich in dieser Patientengruppe ein positiver Raucherstatus gravierender auswirkt. Im Rahmen von Studien konnte nachgewiesen werden, dass Rauchen signifikant und unabhängig die Inzidenz von Schlaganfällen erhöht (317). In der Literatur wird außerdem beschrieben, dass ein positiver Raucherstatus im stationären Sektor mit einer erhöhten 30-Tage-Mortalität nach chirurgischen Eingriffen (Faktor 1,38) sowie mit schweren postoperativen Komplikationen assoziiert ist. Rauchende Patienten wiesen signifikant häufiger Pneumonien, oberflächliche und tiefe Wundinfektionen, Sepsis, Herzstillstand sowie Myokardinfarkte und Schlaganfälle auf und erhielten auch signifikant häufiger Reintubationen (278). Es konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass ehemalige Raucher ein geringeres Komplikationsrisiko aufweisen als aktuelle Konsumenten, jedoch ist mindestens ein Jahr Nikotinabstinenz nötig um eine Risikonormalisierung zu erreichen (207). Auch das Ausmaß des Konsums (Anzahl der „pack-years“) ist für das Risiko arterieller und respiratorischer Komplikationen von Bedeutung (254). Es konnte im Rahmen von Studien nachgewiesen werden, dass Raucher signifikant häufiger eine koronare Herzkrankheit sowie eine erhöhte Myokardinfarktrate aufweisen. Jedoch zeigten rauchende Patienten eine niedrigere Mortalitätsrate nach Myokardinfarkt im Vergleich zu Nichtrauchern (17).

Rauchen ist außerdem mit einer Risikoerhöhung vieler Krebsarten, wie Bronchialkarzinome (v.a. kleinzelliges und Plattenepithelkarzinom), Brustkrebs, Karzinome des Harntrakts, Tumore des Hals-Nasen-Ohren-Bereichs und kolorektale Karzinome (224), (65), (320), (194), (79) assoziiert, während es sich signifikant protektiv auf das Risiko der Entwicklung eines Endometriumkarzinoms auswirkt (322). Bezüglich eines Nierenzellkarzinoms ist eine positive Raucheranamnese nicht nur mit einer erhöhten Inzidenz assoziiert, sondern wirkt sich zusätzlich noch ungünstig auf die Prognose aus (168). Der Literatur lässt sich entnehmen, dass bei Rauchern deutlich beeinflusste Immunfunktionen mit einer signifikant erhöhten Anzahl an Lymphozyten,

Immunglobulin-tragende Zellen sowie T-Zellen vorliegen. Außerdem weisen rauchende Patienten eine signifikant reduzierte Aktivität von natürlichen Killerzellen sowie eine gestörte Funktion regulatorischer T-Zellen auf. Darüber hinaus konnten deutlich erhöhte Cortisonkonzentrationen im Serum rauchender Patienten ermittelt werden (134), (199), (265). Diese Beeinträchtigungen des Immunsystems könnten sowohl mit der erhöhten Suszeptibilität für Infektionen als auch mit der erhöhten Malignomrate bei Rauchern assoziiert sein. Da diabetische Patienten ebenfalls beeinträchtigte Immunfunktionen aufweisen, könnte es sein, dass sich das Zusammenwirken dieser Störungen mit denen des Rauchens besonders negativ auf das gesamte Immunsystem auswirkt. Dies könnte einen weiteren Grund dafür darstellen, dass das Rauchen in der Cox-Regressionsanalyse nur bei den Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate zeigte.

#### **4.4.10 Sepsis**

Im Rahmen von Häufigkeitsanalysen ließ sich ermitteln, dass die septischen Patienten sowohl die höchste Krankenhausmortalitätsrate (26 %) als auch durchschnittlich die höchste Punktesumme des Morbiditätsscores (28 Punkte) aller Subgruppen des Patientenkollektivs aufwiesen. Das Kaplan-Meier-Verfahren ergab für diese Patientengruppe eine signifikant niedrigere geschätzte mittlere Überlebenszeit verglichen mit nicht-septischen Patienten (485 Tage im Vergleich zu 619 Tagen). Allerdings handelte es sich bei den septischen Patienten um eine sehr kleine Patientengruppe, die nur 6,5 % des gesamten Patientenkollektivs ausmachte. Dies kann in der statistischen Auswertung eine Fehlerquelle darstellen, weil das Gruppenverhältnis extrem unbalanciert ist (nicht-septischen Patienten: 93,5 %). Dementsprechend ist dieses Ergebnis mit einer gewissen Vorsicht zu interpretieren. Die septischen Patienten wiesen eine höhere Mortalitätsrate (26 % im Vergleich zu 23 %) und einen höheren Morbiditätsscore (28 Punkte im Vergleich zu 25 Punkten) auf als die Gruppe der internistischen Patienten insgesamt. Hingegen zeigten die septischen Patienten mit 485 Tagen eine etwas höhere geschätzte mittlere Überlebenszeit als die Gesamtheit der internistischen Patienten (481 Tagen), was eventuell auf das bereits erwähnte unbalancierte Größenverhältnis der Gruppenanalyse zurückzuführen ist.

Das Cox-Regressionsmodell zeigte, dass dem Vorliegen einer Sepsis kein signifikanter Einfluss auf die Mortalitätsrate zugeschrieben werden kann. Die einzige Ausnahme bildete die Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  %, wobei sich der relevante Einfluss dort auf die Rückwärtselimination beschränkte. Es zeigte sich jedoch entgegen der Erwartungen ein protektiver Einfluss der Sepsis mit einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um mehr als 50 % (Faktor 0,42). Dies könnte eventuell damit zusammenhängen, dass sich eine Sepsis bei dieser Patientengruppe aufgrund des insgesamt jüngeren und gesundheitlich stabileren Patientenkontexts gut therapieren ließ und die Patienten deshalb bessere Überlebenschancen aufwiesen. In dieser Patientengruppe lagen entsprechend des niedrigen HbA1c-Wertes praktisch keine Diabetes-typischen Immunschwächen vor und auch eine Immunseneszenz war aufgrund des geringeren Durchschnittsalters wesentlich seltener zu erwarten. Insgesamt ist somit von einer besseren Immunkompetenz bei den Patienten mit HbA1c-Spiegeln von  $\leq 6,4$  % auszugehen, die eventuell sowohl den Grund für die gesenkte Mortalitätsrate als auch für die geringere Inzidenz einer Sepsis bei diesen Patienten darstellte. In der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % befand sich ein signifikant geringerer prozentualer Anteil an septischen Patienten verglichen mit der Patientengruppe mit diabetischen Patienten (5,2 % im Vergleich zu 10 %;  $p=0,02$ ).

In der Literatur wird beschrieben, dass Diabetiker aufgrund ihrer Beeinträchtigung des Immunsystems zwar ein erhöhtes Risiko aufweisen eine Sepsis zu entwickeln, jedoch bei bestehender schwerer Sepsis keine signifikant schlechtere Prognose im Vergleich zu Nicht-Diabetikern nachzuweisen ist (264). Chang et al bestätigten diese Erkenntnis und wiesen darüber hinaus nach, dass diabetische Patienten zwar im Rahmen einer Sepsis häufiger ein akutes Nierenversagen hingegen aber seltener eine akute respiratorische oder hepatische Dysfunktion entwickeln und insgesamt keine signifikant höhere Mortalitätsrate aufweisen (43). Gornik et al beschreiben hingegen, dass ein hoher HbA1c-Wert bei septischen Diabetikern mit einer erhöhten Mortalitätsrate und einer verlängerten Krankenhausaufenthaltsdauer assoziiert ist (109). Es könnte somit sein, dass ein HbA1c-Wert erst ab einem wesentlich höheren Schwellenwert als 6,5 % signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate von septischen Patienten zeigt. Gornik et al berichten, dass die verstorbenen septischen Patienten einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von 9,75 % aufwiesen. Die Patienten der Gruppe mit HbA1c-Werten von

≥6,5 % zeigten jedoch einen durchschnittlichen HbA1c-Wert von nur 7,9 %. Es könnte somit möglich sein, dass dieser HbA1c-Spiegel für einen negativen Effekt auf die Mortalitätsrate septischer Patienten nicht hoch genug liegt, jedoch ein solcher Effekt nachzuweisen wäre, wenn man eine separate Gruppe mit sehr hohen HbA1c-Werten gebildet hätte.

Da keine der Studien einen günstigen Effekt einer Sepsis auf die Mortalitätsrate bei Nicht-Diabetikern beschreibt und sich diese Reduktion des Mortalitätsrisikos darüber hinaus nur in der Rückwärtselimination zeigte und dort auch nur knapp Signifikanz erreichte ( $p=0,047$ ), ist davon auszugehen, dass dieser statistische Einfluss auf eine ungünstige Verteilung der Variablen im Rahmen der Subgruppenanalyse zurückzuführen ist. Da man dabei nicht das ganze Patientenkollektiv betrachtet, sondern vorher Gruppen bildet, kann es im Rahmen dieser Aufteilung zu einer verzerrenden Wirkung der Variablen kommen. Im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs ließ sich kein signifikanter Einfluss ermitteln, was diese Theorie unterstützt.

#### **4.4.11 Glukoseparameter**

##### **4.4.11.1 Hypoglykämische Episoden**

Im Rahmen dieser Studie lagen hypoglykämische Episoden definitionsgemäß ab Plasmaglukosespiegeln von  $\leq 4$  mmol/l (bzw.  $\leq 72$  mg/dl) vor und betrafen 7,3 % des gesamten Patientenkollektivs. 1,3 % der Studienteilnehmer wiesen mindestens einmal eine schwere hypoglykämische Episode mit Glukosewerte von  $\leq 3$  mmol/l (bzw.  $\leq 54$  mg/dl) auf, während moderate Hypoglykämien (54-72 mg/dl) bei 6,4 % mindestens einmal auftraten. Es konnte nachgewiesen werden, dass ein signifikant größerer prozentualer Anteil an Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % hypoglykämische Episoden entwickelte (11,24 % im Vergleich zu 6,21 %;  $p=0,022$ ). Dieser Trend zeigte sich sowohl für das Auftreten von schweren (2,01 % im Vergleich zu 1,1 %;  $p=0,353$ ) als auch moderaten Hypoglykämien (9,6 % im Vergleich zu 5,52 %;  $p=0,047$ ), wobei die Unterschiede bei den moderaten Hypoglykämien Signifikanz erreichten. Außerdem ließ sich im Rahmen der Mittelwertvergleiche darstellen, dass Patienten, die mindestens eine moderate Hypoglykämie aufwiesen, eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate zeigten verglichen mit Patienten ohne hypoglykämische



Episoden (25 % im Vergleich zu 8 %;  $p=0,004$ ). Die Tendenz konnte auch für die schweren Hypoglykämien nachgewiesen werden, jedoch erreichte der Unterschied dort keine Signifikanz (23 % im Vergleich zu 9%;  $p=0,28$ ).

Die Cox-Regressionsanalyse zeigte bei fast allen Gruppen einen signifikanten Einfluss des Auftretens hypoglykämischer Episoden auf die Mortalitätsrate. Die einzige Ausnahme bildete die Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  %, bei der sich weder in der Rückwärtselimination noch in der Vorwärtsselektion eine signifikante Beeinflussung des Sterberisikos durch diese Variable ermitteln ließ. Für das gesamte Patientenkollektiv ließ sich eine Erhöhung der Mortalitätsrate um den Faktor 3,2 bzw. 2,6 ermitteln. Bei der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten fiel der Einfluss hypoglykämischer Episoden auf das Sterberisiko mit einer 6,8- bzw. 5,8-fachen Erhöhung wesentlich stärker aus. Bei den internistischen Patienten zeigte sich nur in der Rückwärtselimination ein signifikanter Einfluss mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate um den Faktor 2,7. Diese Ergebnisse decken sich weitgehend mit den Angaben in der Literatur. Im Rahmen von Studien konnte nachgewiesen werden, dass schon eine milde Hypoglykämie mit Glukosewerten zwischen 71 mg/dl und 80 mg/dl bei Intensivstationspatienten mit einem signifikant erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert war. Je schwerer die hypoglykämische Episode ausfiel desto höher stellte sich auch die allgemeine Mortalitätsrate dar (77). Dies konnte im T-Test unserer Studie nicht bestätigt werden. Dabei zeigten nur Patienten mit moderaten Hypoglykämien eine signifikant erhöhte Mortalitätsrate. Die Erhöhung der Sterberate durch schwere Hypoglykämien erreichte hingegen trotz deutlich sichtbarem Mittelwertunterschied (23 % im Vergleich zu 9 %) keine Signifikanz. Dies ist auf die niedrige Teststärke („Power“) aufgrund der sehr geringen Anzahl an Patienten mit schweren hypoglykämischen Episoden (dreizehn Patienten) zurückzuführen. Die geringe Prävalenz war auch der Grund dafür, dass das Vorliegen schwerer Hypoglykämien nicht als separate Variable in das Cox-Regressionsmodell aufgenommen wurde, da die Wahrscheinlichkeit signifikante Einflüsse ermitteln zu können bei sehr kleinen Prävalenzen gering ausfällt und diese Variablen außerdem verzerrende Wirkung auf das Modell haben können.

Im Rahmen einer retrospektiven Datenanalyse konnten Krinsley et al demonstrieren, dass ein Diabetes mellitus, die Höhe des APACHE II Scores, eine strenge glykämische

Kontrolle sowie das Vorliegen eines septischen Schocks, einer Niereninsuffizienz oder einer Beatmungspflichtigkeit unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von schweren Hypoglykämien darstellten und dass schon eine einzelne schwere hypoglykämische Episode bereits mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert war (167). Auch diese Erkenntnisse erwiesen sich als überwiegend reproduzierbar. Es konnte im Rahmen von Mittelwertvergleichen zum einen nachgewiesen werden, dass ein größerer Anteil an Patienten mit diabetischen HbA1c-Werten hypoglykämische Episoden präsentierte und zum anderen, dass Patienten mit hypoglykämischen Episoden sowohl signifikant höhere APACHE II Scores (24 Punkte im Vergleich zu 19 Punkten;  $p < 0,001$ ) als auch signifikant häufiger ein akutes Nierenversagen (45 % im Vergleich zu 25 %;  $p = 0,001$ ) aufwiesen. Eine Beatmungspflichtigkeit zeigte allerdings keine erhöhte Prävalenz bei Patienten mit hypoglykämischen Episoden (68 % im Vergleich zu 79 %;  $p = 0,58$ ), was vermutlich mit dem hohen Anteil kardiochirurgischer Patienten dieser Studie mit regelhafter anfänglicher maschineller Beatmung auf der Intensivstation zu begründen ist. Bei diesen Patienten ist somit eine Beatmungspflichtigkeit eine post-operative Routinemaßnahme und kein Ausdruck einer schweren gesundheitlichen Beeinträchtigung, welche mit dem Auftreten von Hypoglykämien assoziiert sein kann. Eine andere retrospektive Studie untersuchte die Auswirkung von hypoglykämischen Episoden bei diabetischen nicht-intensivpflichtigen Patienten. Dabei konnte gezeigt werden, dass Hypoglykämien mit einer verlängerten Hospitalisierungsdauer sowie einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert waren (135), (213). Für das Patientenkollektiv unserer Studie konnte im T-Test ermittelt werden, dass Patienten mit mindestens einer hypoglykämischen Episode eine tendenziell längere Hospitalisierungsdauer aufwiesen als Patienten ohne Hypoglykämien (24 Tage im Vergleich zu 18 Tagen;  $p = 0,07$ ), jedoch ohne das Erreichen einer Signifikanz. Diabetische und nicht-diabetische Patienten mit hypoglykämischen Episoden zeigten darüber hinaus keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer (29 Tage im Vergleich zu 23 Tagen;  $p = 0,5$ ) und der Mortalitätsrate (21 % im Vergleich zu 24 %;  $p = 0,8$ ). Im Rahmen der multivariaten Cox-Regressionsanalyse, die den gleichzeitigen Einfluss mehrerer Variablen auf die Mortalitätsrate prüft, und somit dem T-Test überlegen ist, stellte sich der Einfluss von Hypoglykämien auf die Mortalitätsrate diabetischer und nicht-diabetischer Patienten hingegen sehr unterschiedlich dar. Es

konnte ein besonders deutlicher Einfluss hypoglykämischer Episoden mit einer 6,8- bzw. 5,8-fachen Erhöhung der Mortalitätsrate bei Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % ermittelt werden, während sich ein solcher in der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % weder in der vorwärts- noch in der rückwärtsgerichteten multivariaten Analyse nachweisen ließ.

Die Pathomechanismen, die hinter einer Erhöhung der Mortalitätsrate durch Hypoglykämien stehen, sind unter anderem hämorrheologischen Veränderungen, Leukozytenaktivierungen, Vasokonstriktionen sowie die Freisetzung von inflammatorischen Mediatoren und Zytokinen. Diese Effekte beruhen auf einer sympathoadrenalen Aktivierung sowie Hormonsekretionen mit dem Ziel einer Neuroprotektion im Rahmen einer raschen Normalisierung der Blutglukosespiegel sowie einer entsprechenden Regulation des Blutflusses. Die genannten Mechanismen können jedoch bei Diabetikern mit bereits vorbestehender endothelialer Dysfunktion eine deutliche Verschlimmerung der Gefäßschäden bewirken. Dies kann sich sowohl in Form eines erhöhten Risikos für vaskuläre Ereignisse (wie Myokardinfarkte, zerebrale Ischämien und lokalisierte Gewebeischämien) als auch in erhöhten Mortalitätsraten durch kardiovaskuläre Komplikationen manifestieren (312). Das Auftreten von Hypoglykämien bei akuten Infektionen ist ein gängiges Phänomen („Infection-related hypoglycemia“)(15). Es konnte eine signifikant erhöhte Infektions-assoziierte Mortalitätsrate bei Hypoglykämien nachgewiesen werden (77). Dieser Zusammenhang ist aber vermutlich eher auf die Rolle einer Hypoglykämie als Marker eines generell schlechten Gesundheitszustands zurückzuführen als auf eine direkt schädliche Wirkung hypoglykämischer Episoden (32). Patienten mit diabetischer autonomer Dysfunktion gelten außerdem als prädisponiert für die Entwicklung schwerer Hypoglykämien aufgrund der fehlenden Wahrnehmung von Warnsignalen. Eine kardiale autonome Dysfunktion bei Diabetikern birgt besondere Risiken bezüglich der Entwicklung von Arrhythmien, welche wiederum durch hypoglykämische Episoden getriggert oder begünstigt werden können (71). In der Literatur wird außerdem beschrieben, dass sich Hypoglykämien bei einem hohen Lebensalter sowie bei dem Vorliegen vieler Komorbiditäten besonders negativ auf die Mortalitätsrate auswirken (32). Die Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten wies ein signifikant höheres Lebensalter sowie deutlich häufiger kardiovaskuläre Risikofaktoren und

Nierenfunktionsstörungen auf als die Patienten der Gruppe mit niedrigen HbA1c-Werten. Diese Faktoren sowie die beschriebenen vaskulären Vorschädigungen und autonome Dysfunktionen könnten erklären, warum das Auftreten hypoglykämischer Episoden bei den Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % einen sehr deutlichen Einfluss auf die Mortalitätsrate zeigte, während dieser in der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % ausblieb.

#### **4.4.11.2 Minimale Glukosespiegel**

Die Mittelwertvergleiche konnten zeigen, dass die minimalen Glukosespiegel bei der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten signifikant höher lagen, als bei der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % (6,1 mmol/l im Vergleich zu 5,6 mmol/l). Dies galt ebenso für die durchschnittlichen Glukosewerte (10,3 mmol/l im Vergleich zu 7,9 mmol/l) sowie die maximalen Glukosespiegel (16,5 mmol/l im Vergleich zu 10,9 mmol/l). Aufgrund der bestehenden Kollinearität mit der Standardabweichung der Glukosewerte (glykämische Variabilität) konnten die Durchschnittsglukosewerte und die maximalen Blutzuckerspiegel nicht als Variablen in das Cox-Regressionsmodell aufgenommen werden. Im Rahmen der multivariaten Analyse wurde ermittelt, dass die minimalen Glukosespiegel bei fast allen Patientengruppen einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate zeigten. Bei der Gruppe, die das gesamte Patientenkollektiv umfasste, waren die minimalen Glukosewerte pro 1 mmol/l mit einer 1,3 bzw. 1,24-fachen Erhöhung der Mortalitätsrate assoziiert. Der Einfluss fiel bei der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten noch etwas deutlicher aus und ging mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate um den Faktor 1,65 bzw. 1,5 einher. Bei den internistischen Patienten konnte nur in der rückwärtsgerichteten, schrittweisen Cox-Regressionsanalyse ein signifikanter Einfluss mit einer Erhöhung des Sterberisikos um den Faktor 1,24 pro 1 mmol/l der minimalen Glukosespiegel ermittelt werden. Keinerlei Einfluss zeigte diese Variable hingegen in der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  %.

Es erscheint zunächst nicht plausibel, dass die Höhe der minimalen Glukosespiegel positiv mit der Mortalitätsrate korreliert ist (positive Korrelation: je höher die minimalen Glukosespiegel liegen desto höher ist auch die Mortalitätsrate). Eine negative Korrelation wäre in Anbetracht des bereits ermittelten signifikanten Einflusses

hypoglykämischer Episoden und der in der Literatur beschriebenen negativen Wirkung einer hohen glykämischen Variabilität auf das Sterberisiko leichter nachvollziehbar (negative Korrelation: je niedriger die minimalen Glukosespiegel liegen desto höher ist die Mortalitätsrate). Die minimalen Glukosespiegel wiesen jedoch zu über 90 % keine hypoglykämischen Werte (Glukosespiegel  $\leq 4$  mmol/l) auf und zeigten darüber hinaus eine signifikante negative Korrelation zu dem Auftreten hypoglykämischer Episoden, was anhand des Wertes der „Pearson Correlation“ in der Korrelationsmatrix ersichtlich war ( $r = -0,494$ ). Außerdem ließ sich eine positive lineare Abhängigkeit zu den durchschnittlichen Plasmaglukosespiegeln ( $r = 0,518$ ) nachweisen. Patienten mit hohen minimalen Blutzuckerwerten weisen offensichtlich auch durchschnittlich höhere Plasmaglukosespiegel auf. Somit zeigt sich bei diesen Patienten eine generelle Verschiebung der Glukosewerte in den oberen Bereich. Die oben genannten Gründe sowie die Tatsache, dass ein negativer Einfluss erhöhter Glukosewerte auf die Sterblichkeit in der Literatur oft beschrieben wurde, liefern eine Erklärung, warum hohe minimale Glukosekonzentrationen mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko einhergehen.

Es besteht nur eine relativ geringe Korrelation zwischen den minimalen und den maximalen Plasmaglukosekonzentrationen ( $r = 0,185$ ). In der Korrelationsmatrix konnte hingegen eine sehr hohe lineare Abhängigkeit zwischen den maximalen Glukosespiegeln und der Standardabweichung der Blutzuckerwerte ( $r = 0,961$ ) abgelesen werden. Da für die glykämische Variabilität im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse jedoch kein signifikanter Einfluss auf die Mortalitätsrate ermittelt werden konnte, ist aufgrund der hohen Korrelation (ähnlicher Informationsgehalt) davon auszugehen, dass auch die maximalen Glukosespiegel im Cox-Modell keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate gezeigt hätten.

Etwas schwieriger stellt sich die Interpretation des Einflusses der durchschnittlichen Glukosekonzentrationen auf die Mortalitätsrate dar. Der Korrelationsmatrix ist eine etwa gleichstarke lineare Abhängigkeit zwischen den durchschnittlichen Glukosekonzentrationen und den minimalen Plasmaglukosespiegeln ( $r = 0,518$ ) sowie zwischen den durchschnittlichen Glukosekonzentrationen und der Standardabweichung der Blutzuckerwerte ( $r = 0,688$ ) zu entnehmen. Da die minimalen Plasmaglukosespiegel überwiegend einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate zeigten, dies aber für

die glykämische Variabilität nicht zutraf und die durchschnittlichen Blutzuckerwerte zu beiden Variablen eine etwa gleich starke Kollinearität aufweisen, kann keine verlässliche Aussage bezüglich des Einflusses der durchschnittlichen Glukosekonzentrationen auf die Mortalitätsrate getroffen werden.

Im Gegensatz zu den maximalen (11,7 mmol/l; 9,4 mmol/l; 8,7 mmol/l) und durchschnittlichen Glukosespiegeln (9 mmol/l; 8,1 mmol/l; 7,6 mmol/l) wiesen die minimalen Glukosekonzentrationen (6,7 mmol/l; 7 mmol/l; 6,7 mmol/l) keinen linearen Abfall vom ersten bis zum dritten Tag des Intensivstationsaufenthaltes auf. Diese Senkung der Glukosewerte ist vermutlich auf die glykämische Kontrolle durch eine intravenöse Insulintherapie nach der Aufnahme auf die Intensivstation zurückzuführen sowie je nach Aufnahmegrund eventuell auch auf eine abnehmende Stressreaktion (Stress-Hyperglykämie). Die Werte der minimalen Glukosekonzentration zeigten außerdem eine deutlich geringere Streuung (Mittelwert 5,75 mmol/l; SD 1,34) verglichen mit den maximalen Werten (Mittelwert 12,36 mmol/l; SD 6,08) und den Durchschnittsglukosespiegeln (Mittelwert 8,5 mmol/l; SD 2,05). Die Zielglukosekonzentrationen des McGill University Health Centers lagen für Intensivstationspatienten bei <8 mmol/l (<144 mg/dl). Da die Insulintherapie somit nicht darauf ausgelegt war normoglykämische Werte zu erreichen sondern die glukotoxischen Effekte zu reduzieren, fiel das Risiko für Hypoglykämien relativ gering aus (7,3 % der Patienten wiesen mindestens eine hypoglykämische Episode auf).

In der Literatur wird beschrieben, dass Hyperglykämien bei Intensivstationspatienten mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert sind (285). Es konnte darüber hinaus nachgewiesen werden, dass sowohl die maximalen als auch die durchschnittlichen Glukosespiegel als Prädiktoren der Mortalität fungieren (164). Die Interpretation der Ergebnisse der Cox-Regressionsanalyse spricht eher gegen einen signifikanten Einfluss der maximalen Glukosekonzentrationen auf die Mortalitätsrate, während sich bezüglich der durchschnittlichen Glukosekonzentration keine klare Aussage treffen lässt. Auch der Vergleich der maximalen und durchschnittlichen Glukosewerte (sowohl der ersten 24 als auch der ersten 72 Stunden) zwischen im Krankenhaus verstorbenen und nicht-verstorbenen Patienten im Rahmen eines T-Tests zeigte keine signifikant höheren Werte bei den verstorbenen Patienten (maximale Werte (erste 72 Stunden): 11,9 im

Vergleich zu 12,4 mmol/l;  $p=0,4$  ; durchschnittliche Werte (erste 72 Stunden): 8,4 im Vergleich zu 8,5 mmol/l;  $p=0,8$ ). Dies deckt sich mit den Ergebnissen einer Studie von Freire et al, die Mortalitätsprädiktoren internistischer Intensivstationspatienten untersuchten. Dabei konnte nachgewiesen werden, dass keine signifikante Assoziation zwischen der Höhe des maximalen Glukosewerts innerhalb der ersten 24 Stunden und der Sterberate bestand (92). Eine weniger enge Korrelation zwischen Mortalitätsrate und Hyperglykämie bei internistischen Patienten wurde auch von Van de Berghe et al im Jahre 2006 beschrieben. Demnach trug eine strenge glykämische Kontrolle zwar zu einer signifikanten Reduktion der Morbidität bei, ein relevanter Effekt auf die Sterberate blieb aber aus (286). Die multivariate Analyse der internistischen Intensivstationspatienten unserer Studie zeigte nur in der rückwärtsgerichteten schrittweisen Cox-Regressionsanalyse einen signifikanten Einfluss der minimalen Glukosespiegel auf das Sterberisiko, welcher außerdem mit dem Faktor 1,24 pro 1 mmol/l geringer ausfiel als im gesamten Patientenkollektiv und somit die bisherigen Studienergebnisse unterstützt.

Der Einfluss hoher minimaler Glukosekonzentrationen auf das Sterberisiko wird in der Literatur nicht explizit beschrieben, was vermuten lässt, dass dieser Zusammenhang bisher noch nicht fokussiert untersucht wurde. Wenn man jedoch bei hohen minimalen Glukosewerten von einer generellen Verschiebung der Glukosewerte in den oberen Bereich mit dementsprechend durchschnittlich höheren Plasmaglukosespiegel ausgeht, müssen die Erkenntnisse der Cox-Regressionsanalyse folgenden Studienergebnissen gegenübergestellt werden:

Egi et al wiesen nach, dass erhöhte durchschnittliche Glukosewerte nur bei Nicht-Diabetikern als signifikante und unabhängige Risikofaktoren die Mortalitätsrate beeinflussen (76). Dies widerspricht den Ergebnissen der Cox-Regressionsanalyse dieser Studie, da dabei für die Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % kein signifikanter Einfluss minimaler Glukosewerte auf die Mortalitätsrate ermittelt werden konnte. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass diese Variable alle minimalen Glukosewerte umfasste und somit nicht nur die erhöhten Werte repräsentiert. Dass die minimalen, durchschnittlichen und maximalen Glukosespiegel in dieser Patientengruppe signifikant tiefer lagen als in der Patientengruppe mit HbA1c-Werten

von  $\geq 6,5$  % und somit die glukotoxischen Effekte insgesamt geringer ausfielen, könnte begründen, warum der Einfluss der minimalen Glukosewerte auf die Mortalitätsrate in dieser Patientengruppe keine Signifikanz erreichte. Um zu untersuchen, ob sich hyperglykämische Episoden bei Nicht-Diabetikern besonders negativ auf die Mortalitätsrate auswirken, wäre es von Vorteil gewesen eine Variable für hyperglykämische Episoden in das Modell zu integrieren. Da diese aber recht hoch mit der Standardabweichung der Glukosewerte ( $r = 0,422$ ), sowie mit den maximalen ( $r = 0,474$ ) und durchschnittlichen Glukosewerten ( $r = 0,606$ ) korreliert war, hat man sie nicht in das Modell aufgenommen. Innerhalb der nicht-diabetischen Patientengruppe unterschieden sich die durchschnittlichen Glukosewerte der verstorbenen und überlebenden Patienten nicht signifikant voneinander (9,9 mmol/l im Vergleich zu 10,4 mmol/l;  $p = 0,4$ ), was eher gegen einen nennenswerten Einfluss dieses Glukoseparameters auf die Mortalitätsrate spricht.

In der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten fiel der im Cox-Modell ermittelte Einfluss der minimalen Glukosewerte auf die Mortalitätsrate größer aus als beim gesamten Patientenkollektiv, was ebenfalls auf die durchschnittlich höheren Glukosewerte mit häufigerem Überschreiten der Schwelle für glukotoxische Effekte zurückzuführen sein könnte. Krinsley et al wiesen im Rahmen ihrer Studie nach, dass bei Nicht-Diabetikern bereits eine mittlere Glukosekonzentration von 7,8 mmol/l mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate assoziiert ist, während dieser Effekt bei Diabetikern erst ab einer durchschnittlichen Konzentration von 10 mmol/l auftritt. Die verstorbenen Diabetiker (HbA1c-Wert  $\geq 6,5$  %) unserer Studie wiesen tatsächlich signifikant höhere durchschnittliche Glukosewerte auf als die verstorbenen nicht-diabetischen Patienten (9,9 mmol/l im Vergleich zu 7,6 mmol/l;  $p = 0,001$ ). Diese Glukosewerte entsprachen auch weitgehend dem von Krinsley et al beschriebenen Bereich. Allerdings wiesen die Diabetiker auch im Allgemeinen signifikant höhere durchschnittliche Glukosekonzentrationen auf als die Gruppe der Patienten mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % (10,3 mmol/l im Vergleich zu 7,9 mmol/l), sodass ein Zusammenhang der hohen Glukosewerte mit der Mortalität nicht gegeben sein muss. Dies kann jedoch im Rahmen eines T-Tests nicht ausreichend untersucht werden.



#### 4.4.11.3 Hyperglykämische Episoden

Es wurden bei der Datenerhebung sowohl hypoglykämische ( $\leq 4$  mmol/l) als auch hyperglykämische ( $>10$  mmol/l) Episoden der Patienten notiert. Bei der Durchführung des T-Tests konnte dargestellt werden, dass ein signifikant größerer prozentualer Anteil an Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % hyperglykämische Episoden aufwies als in der Patientengruppe mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4$  % (90 % im Vergleich zu 57 %;  $p < 0,001$ ). Rady et al wiesen im Rahmen ihrer Studie nach, dass nicht-diabetische Patienten mit hyperglykämischen Episoden eine signifikant höhere Mortalitätsrate (10 %) aufwiesen als diabetische Patienten mit Hyperglykämien (6 %) (234). Auch Dungan et al berichten über eine besonders negative Auswirkung von Stress-Hyperglykämien auf die Mortalitätsrate von Nicht-Diabetikern (71). Dieses Ergebnis erwies sich als nicht reproduzierbar. Die Mortalitätsrate der nicht-diabetischen Patienten mit hyperglykämischen Episoden lag signifikant niedriger als die der diabetischen Patienten (7 % im Vergleich zu 12 %;  $p = 0,027$ ). Die Studie von Rady et al wies außerdem nach, dass verstorbene nicht-diabetische Patienten längere Episoden mit Glukosespiegeln von  $>8$  mmol/l bzw.  $>144$  mg/dl aufwiesen als nicht verstorbene. Dieser Effekt war auch bei den Diabetikern zu verzeichnen, jedoch erst wenn die hyperglykämischen Episoden ein Niveau von 11,1 mmol/l bzw. 200 mg/dl erreichten. Da im Rahmen der statistischen Analyse der Studie keinerlei zeitliche Verläufe der Glukosekonzentrationen untersucht wurden, können diese Erkenntnisse weder bestätigt noch widerlegt werden. Insgesamt wird in der Literatur berichtet, dass hyperglykämische Episoden mit einer Erhöhung der Mortalitätsrate assoziiert sind, was auf Störungen der endothelialen Funktion sowie des Immun- und Gerinnungsstatus zurückzuführen ist (30), (53), (69). Die Beeinträchtigungen des Immunsystems manifestieren sich unter anderem in einem erhöhten Risiko für postoperative Wundinfektionen sowie in einer erhöhten Mortalitätsrate im Rahmen von Pneumonien (240), (26), (126). Darüber hinaus konnten auch erhöhte Mortalitätsraten hyperglykämischer Apoplex- sowie Myokardinfarktpatienten ermittelt werden (150), (37), (2), (11). Jones et al wiesen nach, dass Patienten mit postoperativen Hyperglykämien eine signifikant höhere Mortalitätsrate nach einer aortokoronaren Bypass-Operation aufwiesen (145). Auch diese Ergebnisse konnten nicht bestätigt werden, da im Rahmen des T-Tests kein signifikanter Unterschied zwischen den

Mortalitätsraten hyperglykämischer und normoglykämischer Bypass-Patienten aufzuzeigen war (1 % im Vergleich zu 4 %;  $p=0,36$ ). Es konnten darüber hinaus sowohl bezüglich des gesamten Patientenkollektivs (8 % im Vergleich zu 12 %;  $p=0,13$ ) als auch separat in den Gruppen mit diabetischen (12 % im Vergleich zu 23 %;  $p=0,22$ ) und niedrigeren HbA1c-Werten ( $\leq 6,4$  %) (7 % im Vergleich zu 11 %;  $p=0,053$ ) im T-Test keine erhöhte Mortalitätsrate bei den Patienten, die mindestens eine hyperglykämische Episode mit Glukosespiegeln von über 10 mmol/l zeigten, nachgewiesen werden. In der Gruppe der nicht-diabetischen Patienten lag die Mortalitätsrate dieser Patienten (7 %) sogar fast signifikant niedriger als die der Patienten ohne hyperglykämische Episoden (11 %) ( $p=0,053$ ).

#### **4.5 Variablen ohne Einfluss auf die Mortalitätsrate**

##### **4.5.1 Glykämische Variabilität**

Die glykämische Variabilität war in dieser Studie als Standardabweichung der Glukosewerte innerhalb der ersten 72 Stunden definiert. Es konnte eine signifikant größere glykämische Variabilität bei der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten nachgewiesen werden (3,13 im Vergleich zu 1,75;  $p<0,001$ ). Bei der Detektion der Kollinearität der Variablen vor Durchführung der multivariaten Analyse zeigte sich, dass die glykämische Variabilität sehr hoch mit den maximalen Glukosewerten ( $r=0,961$ ) und mit den durchschnittlichen Glukosespiegeln innerhalb der ersten 72 Stunden ( $r=0,668$ ) sowie in etwas geringerem Ausmaß mit dem Vorliegen mindestens einer hyperglykämischen Episode ( $r=0,422$ ) korreliert. Um Artefaktbildung durch Kollinearität zu vermeiden, wurde nur die Standardabweichung der Glukosewerte als Variable in das Cox-Regressionsmodell aufgenommen. Es konnte jedoch bei keiner der Patientengruppen ein signifikanter Einfluss der glykämischen Variabilität auf die Mortalitätsrate ermittelt werden. Diese Ergebnisse widersprechen der aktuellen Studienlage. Eine Vielzahl an Studien belegen eine schädliche Wirkung der Blutzuckerspiegelschwankungen auf die Mortalitätsrate (74), (4), (64), (166). Die glykämische Variabilität wurde in den meisten Studien als Standardabweichung der Glukosewerte definiert, jedoch fanden zum Teil auch andere Kriterien ihre Anwendung (beispielsweise größte Amplitude der Glukoseschwankung oder glykämischer

Labilitätsindex (4), (253)). Alle genannten Studien belegten allerdings eine signifikante und unabhängige Assoziation zwischen der glykämischen Variabilität und der Mortalität im Krankenhaus und widersprechen somit klar den Erkenntnissen unserer Studie. In der Literatur wird beschrieben, dass kurzzeitige Schwankungen des Blutzuckerspiegels eine besonders starke Erhöhung des oxidativen Stresses verursachen, was gleichzeitig auch eine Verstärkung der endothelialen Dysfunktion mit sich bringt (253). Dies erhöht das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen, was unter anderem zu einer erhöhten Mortalitätsrate beiträgt (42), (203). Auch wird von einer besonders schädlichen Wirkung der glykämischen Variabilität bei hyperglykämischen Nicht-Diabetikern berichtet (80). Dies ließ sich ebenfalls im Rahmen unserer Studie nicht bestätigen, da die Standardabweichung der Glukosewerte auch in der Patientengruppe mit nicht-diabetischen HbA1c-Werten keinen signifikanten Einfluss auf das Mortalitätsrisiko zeigte. Im Rahmen von Mittelwertvergleichen konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den Werten der glykämischen Variabilität zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten nachgewiesen werden (1,9 im Vergleich zu 2,1;  $p=0,29$ ). Dies galt auch innerhalb der Gruppe der nicht-diabetischen (1,6 im Vergleich zu 1,8;  $p=0,21$ ) und diabetischen (2,6 im Vergleich zu 3,2;  $p=0,16$ ) Patienten.

#### **4.5.2 Durchschnittlich verabreichte Anzahl an Insulineinheiten pro Tag**

Im Rahmen des T-Tests konnte ermittelt werden, dass Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % mehr als doppelt so viele Insulineinheiten täglich benötigten um die Glukose-Zielwerte der Intensivstation ( $<8$  mmol/l bzw. 144 mg/dl) bzw. die der Normalstation ( $<10$  mmol/l bzw. 180 mg/dl) zu erreichen und aufrechtzuerhalten als Patienten mit niedrigeren HbA1c-Werten (38 Einheiten im Vergleich zu 15 Einheiten;  $p<0,001$ ). Diese Variable berechnete sich aus der Summe aller Insulineinheiten (subkutan und intravenös) der ersten 72 Stunden nach der Aufnahme auf die Intensivstation, welche dann durch drei dividiert wurde um die durchschnittliche tägliche Anzahl der verabreichten Insulineinheiten zu erhalten. Falls Patienten innerhalb dieser ersten 72 Stunden auf die Normalstation verlegt wurden, erfolgte dort die Fortsetzung der Addition der Einheiten. Die Anzahl an verabreichten Insulineinheiten zeigte in der Cox-Regressionsanalyse bei keiner der Patientengruppen einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate. Auch die Mittelwertvergleiche konnten

keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl verabreichter Insulineinheiten zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten zeigen. Dies galt sowohl für das gesamte Patientenkollektiv (16,8 Einheiten im Vergleich zu 21,4 Einheiten;  $p=0,23$ ) als auch innerhalb der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten (25,1 Einheiten im Vergleich zu 40,1 Einheiten;  $p=0,059$ ) und HbA1c-Werten von  $\leq 6,4\%$  (12,3 Einheiten im Vergleich zu 15,2 Einheiten;  $p=0,47$ ). Dies deckt sich mit den Ergebnissen früherer Studien, in denen belegt werden konnte, dass nicht die Insulindosis, sondern das Erzielen einer Normoglykämie mit dem Überlebensvorteil der Patientengruppe mit intensiver Insulintherapie assoziiert ist (288). In der Literatur wird darüber hinaus beschrieben, dass das gesundheitliche Risiko bezüglich der Verabreichung hoher Insulindosen im Vergleich zu den positiven metabolischen Effekten dieser Therapie verschwindend gering ist (200). Die heutige Studienlage negiert nicht nur eine gesundheitliche Gefährdung durch die Verabreichung hoher Dosen von Insulin in der akuten Situation der Intensivpflichtigkeit, sondern befürwortet explizit eine Insulintitration bis zum Erreichen der Glukoserichtwerte um die positiven metabolischen Effekte zu erzielen (85). Bei der Durchführung des T-Tests fiel auf, dass der Unterschied der Mittelwerte in der Gruppe mit diabetischen HbA1c-Werten besonders groß ausfiel und fast Signifikanz erreichte ( $p=0,059$ ). Die Gruppe der verstorbenen Patienten wies hier eine deutlich niedrigere Anzahl an verabreichten Insulineinheiten auf (25,1 Einheiten) als die überlebenden Patienten (40,1 Einheiten). Dies legt nahe, dass sich die protektiven Effekte, die mit einer Insulintherapie assoziiert sind, besonders deutlich bei den diabetischen Patienten zeigen und eine hohe Dosis nicht schädlich sondern sogar lebensrettend sein kann. Die günstigen Effekte der Insulintherapie bei Intensivpflichtigen Patienten sind vielfältig. Sie sind unter anderem auf die Therapie der Glukotoxizität mit Reduktion sowohl des oxidativen Stresses als auch der endothelialen Aktivierung und deren organoprotektive Komponente zurückzuführen (187), (319). Da Diabetiker gehäuft vaskuläre Vorschädigungen aufweisen, können die genannten Effekte bei dieser Patientengruppe einen besonders deutlichen Effekt auf die Mortalitätsrate zeigen, was auch erklären würde, warum der T-Test nur in dieser Gruppe fast signifikante Unterschiede aufwies. Jedoch muss stets bedacht werden, dass in der Cox-Regressionsanalyse kein signifikanter Einfluss der Anzahl an Insulineinheiten auf die Mortalitätsrate aufgezeigt werden konnte und man

im Rahmen eines T-Tests nicht untersuchen kann, ob die Auswirkung auf die Mortalitätsrate auf andere Variablen zurückzuführen ist. Weitere positive Effekte der Insulintherapie bestehen in einer signifikanten Reduktion sowohl der Inzidenz einer Sepsis als auch der mit einem multiplen Organversagen bei Sepsis assoziierten Mortalitätsrate (285). Diese Effekte können unter anderem durch die protektive Wirkung einer Insulintherapie auf das angeborene Immunsystem begründet werden. Darüber hinaus spielt auch die nephroprotektive Wirkung des Insulins eine Rolle, welche mit einer Reduktion der Inzidenz eines akuten Nierenversagens einhergeht (248). Der renoprotektive Effekt wirkt sich aufgrund des hohen Sterberisikos bei dem Vorliegen eines akuten Nierenversagens auch positiv auf die Mortalitätsrate aus. Eine Insulintherapie wirkt zudem auch dem Hyperkoagulationsstatus, der häufig bei Intensivstationspatienten nachgewiesen werden kann und dem vermutlich eine bedeutsame Rolle bei der Entstehung eines Organversagens zukommt, entgegen (41), (34). Darüber hinaus zeigt eine Insulintherapie anti-inflammatorische und anti-apoptotische Effekte (144). Zweiteres wirkt sich besonders in der Reperusionsphase nach einem Myokardinfarkt positiv auf die Prognose aus, da eine verminderte Apoptose von Kardiomyozyten mit einem verminderten „Remodeling“ und daher auch mit einer verbesserten linksventrikulären Ejektionsfraktion einhergeht (260), (33), (204). Eine Vielzahl der Todesfälle von intensivpflichtigen Patienten ist auf eine systemische Entzündungsreaktion oder Sepsis zurückzuführen. Hansen et al gelang der Nachweis, dass die günstigen Effekte der Insulintherapie auf Mortalität und Morbidität zumindest teilweise mit einer anti-inflammatorischen Wirkung des Insulins assoziiert sind (116). Durch eine Normalisierung des Lipidprofils in Kombination mit dem generell anti-entzündlichen Effekt, zeigt eine Insulintherapie darüber hinaus auch eine anti-atherogene Wirkung (151).

#### **4.5.3 Dyslipidämie**

In der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten wurde signifikant häufiger eine Fettstoffwechselstörung nachgewiesen (57 % im Vergleich zu 39 %). Dies deckt sich mit den Angaben in der Literatur (318). Es wird von einem „Diabetes“-typischen Lipidprofil mit proatherogener Wirkung berichtet, welches zur Entstehung vaskulärer

Erkrankungen beiträgt (233), (269). In der multivariaten Analyse konnte jedoch kein signifikanter Einfluss der Dyslipidämie auf die Mortalitätsrate ermittelt werden.

#### **4.5.4 Body-Mass-Index und Adipositas**

Im Mittelwertvergleich zeigte sich, dass die Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % durchschnittlich einen signifikant höheren Body-Mass-Index aufwiesen als die Nicht-Diabetiker ( $29,1 \text{ kg/m}^2$  im Vergleich zu  $26,9 \text{ kg/m}^2$ ). Dies stimmt mit den Erkenntnissen der Literatur überein und ist unter anderem durch die Verstärkung der Insulinresistenz bei Adipositas zu erklären (233). Der Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von viel Fettgewebe und einer Insulinresistenz wird als so stark eingestuft, dass bei Patienten mit einem Body-Mass-Index von  $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ , bei denen zusätzlich mindestens ein weiterer Risikofaktor vorliegt, ein Diabetes-Screening unabhängig vom Patientenalter durchgeführt werden sollte (7). Anderson et al gelang der Nachweis, dass bei übergewichtigen Typ-II-Diabetikern das Mortalitätsrisiko sowie das Myokardinfarktrisiko mit jedem Prozent, um den der HbA1c-Wert die Grenze von  $6,4$  % überschreitet, deutlich ansteigt (8). Darüber hinaus wird in der Literatur beschrieben, dass die erhöhte Konzentration zirkulierender freier Fettsäuren zwischen Fettgewebe und Lebergewebe die Dyslipidämie verstärken (233). Im Rahmen einer Studie mit chirurgischen Intensivstationspatienten wurde nachgewiesen, dass das Vorliegen einer Adipositas das Mortalitätsrisiko nicht unabhängig beeinflusst. Dies stimmt mit den Erkenntnissen der Cox-Regressionsanalyse unserer Studie überein. Mowery et al wiesen darüber hinaus nach, dass eine Insulinresistenz, welche im Rahmen einer Fettleibigkeit gehäuft auftritt, als unabhängiger Risikofaktor zu einer erhöhten Mortalitätsrate beiträgt (205). Einige Studien konnten belegen, dass übergewichtige Patienten (BMI 25 bis  $29,9 \text{ kg/m}^2$ ) gegenüber normalgewichtigen Patienten (BMI 18,5 bis  $24,9 \text{ kg/m}^2$ ) einen Überlebensvorteil aufweisen. Übergewicht wird zwar unumstritten als Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus sowie einer koronaren Herzkrankheit beschrieben, dennoch weisen übergewichtige Menschen ein vermindertes Sterberisiko auf. Dieser Zusammenhang wird als Adipositas-Paradoxon („obesity paradox“) bezeichnet. Dieser Überlebensvorteil gilt aber nur bis zu einem BMI von  $<35 \text{ kg/m}^2$  (87), (61). Patienten mit einer Grad II/III-Adipositas (BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) weisen ein signifikant erhöhtes Sterberisiko auf (142). Carnethon et al beschrieben

hingegen, dass bei diabetischen Patienten sogar das Vorliegen einer Adipositas noch zu einer gesenkten Sterberate führte (39). Im Rahmen einer Studie gelang Lajous et al der Nachweis, dass ein hoher BMI bei diabetischen Patientinnen mit einer geringeren Mortalitätsrate assoziiert war, während er bei nicht-diabetischen Patientinnen mit einem erhöhten Sterberisiko einherging (173). Diese Erkenntnisse konnten im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse unserer Studie nicht bestätigt werden. Der Body-Mass-Index und somit auch das Vorliegen einer Adipositas zeigten weder in der multivariaten Analyse des gesamten Patientenkollektivs noch in der Subgruppenanalyse einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate. Auch der T-Test zeigte keine signifikanten Unterschiede der Höhe des BMI-Wertes zwischen verstorbenen und nicht verstorbenen Patienten ( $27,6 \text{ kg/m}^2$  im Vergleich zu  $27,5 \text{ kg/m}^2$ ;  $p=0,88$ ).

#### **4.5.5 Arterielle Hypertonie**

Die Ergebnisse des T-Tests bezüglich des Vergleichs der Gruppen mit unterschiedlichen HbA1c-Werten zeigten, dass die Patienten mit diabetischen HbA1c-Werten signifikant häufiger eine arterielle Hypertonie aufwiesen als die Patienten mit HbA1c-Werten von  $\leq 6,4 \%$  (78 % im Vergleich zu 59 %). Ähnliches wird auch in der Literatur beschrieben. Long et al berichteten im Jahr 2011, dass die Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei diabetischen Patienten bis zu 75 % betrage. Die häufige Koinzidenz des Diabetes mellitus mit einer arteriellen Hypertonie könnte eventuell auf die gemeinsamen Risikofaktoren zurückzuführen sein (familiäre und ethnische Prädisposition, Dyslipidämie, Alter sowie Lebensführung) (258). Beide Krankheitsbilder weisen auch ähnliche Komplikationen auf (mikrovaskuläre und makrovaskuläre Erkrankungen), wobei sich die arterielle Hypertonie bezüglich der mikrovaskulären Veränderungen besonders negativ auf die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie auswirkt (193), (90). Dieser Zusammenhang war auch in dem Patientenkollektiv unserer Studie ersichtlich. Im Rahmen eines T-Test konnte ermittelt werden, dass ein signifikant größerer Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie eine chronische Niereninsuffizienz aufwies im Vergleich zu den normotonen Patienten (16 % im Vergleich zu 7 %;  $p<0,001$ ). Die multivariate Analyse ergab, dass das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie die Mortalitätsrate in keiner der Patientengruppen signifikant beeinflusste.

## **4.6 Stärken und Schwächen der Dissertation**

### **4.6.1 Größe und Zusammensetzung des Patientenkollektivs**

Das Patientenkollektiv dieser Studie enthielt 1005 Patienten und ist damit als relativ umfangreich einzustufen. Die daraus resultierende hohe Teststärke ermöglichte die Ermittlung einer großen Anzahl an signifikanten Unterschieden der Variablen zwischen den Patientengruppen im Rahmen von Mittelwertvergleichen. Während es sich bei den intensivpflichtigen Patienten des Royal Victoria Hospitals hauptsächlich um postoperative elektive Aufnahmen nach kardialen Operationen handelte, bestand das Patientenkollektiv der Intensivstation des Montreal General Hospitals zu einem großen Teil aus internistischen Patienten und chirurgischen Patienten mit Notoperationen. Somit wurde im Rahmen dieser Studie ein intensivpflichtiger Patientenstamm mit vielen verschiedenen Symptomen und Grunderkrankungen repräsentiert.

Das Patientenkollektiv umfasste sowohl internistische (24,4 %) als auch chirurgische (73 %) Patienten, wobei die kardiochirurgischen Patienten aufgrund des Schwerpunktes des Royal Victoria Hospitals über die Hälfte aller Patienten repräsentierten (52,8 %). Die große Fraktion der kardiochirurgischen Patienten kann sowohl als Stärke als auch als Schwäche der Studie gesehen werden. Zum einen ermöglicht sie verlässliche Analysen dieser Subgruppe mit einer hohen Teststärke im T-Test aufgrund der großen Anzahl an Patienten, zum anderen führt sie dazu, dass die kardiochirurgischen Patienten entsprechend stark die Werte der Gesamtmortalitätsrate sowie die Ergebnisse der Überlebenszeitanalysen des gesamten Patientenkollektivs beeinflussen. Aus diesem Grund wurden die Kaplan-Meier-Kurven sowie die Cox-Regressionsanalysen zusätzlich separat für die Subgruppen durchgeführt.

### **4.6.2 Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs**

69,75 % der Intensivstationspatienten dieser Studie waren männlich, sodass die Geschlechterverteilung als unausgeglichen zu werten ist. Im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Einfluss der Geschlechterzugehörigkeit auf die Mortalitätsrate ermittelt werden. Es bleibt jedoch unklar, ob bei einem ausgeglichenen Männer/Frauen-Verhältnis einige Variablen eventuell signifikanten Einfluss gezeigt hätten, die bei der jetzigen Analyse nicht die



Signifikanzschwelle erreicht haben. Beispielsweise treten einige Krebserkrankungen sowie Autoimmunerkrankungen gehäuft bei dem weiblichen Geschlecht auf (247), (275). Somit wäre es denkbar, dass die Variablen „V\_aktive Krebserkrankungen“ und „V\_Immunschwäche“ zu einer signifikanten Beeinflussung der Mortalitätsrate beigetragen hätten, wenn ein höherer Frauenanteil vorgelegen hätte. Darüber hinaus konnte im Rahmen von Studien nachgewiesen werden, dass diabetische Frauen sowohl ein höheres Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit als auch eine erhöhte Apoplex-assoziierte Mortalitätsrate aufweisen verglichen mit männlichen Diabetikern (227), (184), (136). Außerdem zeigen Frauen insgesamt eine höhere Mortalitätsrate nach Myokardinfarkten (122). Bei einer ausgeglichenen Geschlechterverteilung wäre vermutlich der Einfluss der Variablen „V\_Schlaganfall“ und „V\_koronare Herzkrankheit“ auf die Mortalitätsrate diabetischer Patienten noch deutlicher ausgefallen. Auf Grund der genannten möglichen Auswirkungen sollte in künftigen Studien auf eine ausgeglichene Geschlechterverteilung geachtet werden.

#### **4.6.3 Datenerhebung**

Die für die Studie bedeutsamen Informationen wurden im Rahmen einer Sichtung der Behandlungsdokumente erhoben. Insgesamt waren daran im Verlauf zwei Medizinstudenten und eine Operationstechnische Assistentin beteiligt. Die Daten der ersten 500 Patienten wurden in einem Zeitraum von etwa fünf Monaten durch die Verfasserin dieser Dissertation erhoben. Anschließend erfolgte die Einarbeitung von zwei weiteren Forschungsassistenten. Demnach kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein unterschiedlich sorgfältiges Vorgehen der Forschungsassistenten bei der Datensichtung vorgelegen haben könnte. Darüber hinaus könnten unbemerkte Fehler in der Behandlungsdokumentation zu Fehlern in der Datenerhebung geführt haben. Diese Fehler könnten beispielsweise auf Verständigungsschwierigkeiten in der Anamnese aufgrund von sprachlichen Barrieren oder Bewusstseinseinschränkungen der Patienten sowie auf fehlerhafte Informationen im Rahmen von Fremdanamnesen beruhen. Einige Parameter konnten aufgrund von fehlenden Informationen in den Patientenakten nicht erhoben werden, was zu unvollständigen Datensätzen einzelner Variablen führte. Beispielsweise lagen von nur 844 Patienten ausreichende Informationen zur Errechnung des Body-Mass-Indexes vor. Im Rahmen einer

Zwischenanalyse konnte ein Einfluss dieser Variablen auf die Überlebensrate in der Cox-Regressionsanalyse ausgeschlossen werden. Es bleibt jedoch unklar, ob der Einfluss des Body-Mass-Indexes bei einem vollständigen Datensatz Signifikanz erreicht hätte.

Auch sollte ursprünglich im Rahmen der Sichtung der Patientenakten die ethnische Zugehörigkeit erhoben werden (kaukasisch, indisch, asiatisch, afrikanisch, lateinamerikanisch, arabisch), da diese Variable nachgewiesenermaßen einen Einfluss auf die Höhe des HbA1c-Wertes zeigt und eine Betrachtung in einem Patientenkollektiv von 1005 Patienten eventuell wichtige Erkenntnisse ermöglicht hätte (124), (7). Jedoch waren den Behandlungsdokumenten in nur sehr seltenen Fällen Angaben bezüglich des ethnischen Status zu entnehmen, weshalb das Erheben dieser Variablen nicht fortgesetzt wurde.

#### **4.6.4 Dynamik der Glukosespiegel**

Die Datenerhebung der Blutzuckerwerte beschränkte sich auf das vierstündliche Notieren der Plasmaglukosespiegel sowie der Summe der Insulineinheiten innerhalb der ersten 72 Stunden. Aus diesem Grund ist es nicht möglich den Verlauf der Glukosespiegel genau zu untersuchen und eventuell vorliegende Assoziationen zwischen besonders steilen Anstiegen der Blutzuckerwerte, großen Amplituden oder hohen Frequenzen der Plasmaglukoseschwankungen (4), (64) oder der Länge hyperglykämischer Episoden und der Mortalitätsrate nachzuweisen (234). Auch kann nicht davon ausgegangen werden, dass die tatsächlichen maximalen und minimalen Glukosewerte bei den vierstündlichen Messungen immer erfasst werden. Im Rahmen dieser Studie wurde die Standardabweichung der Glukosewerte, d.h. die generelle Streuung der Glukosewerte um den Mittelwert, als Maß für die glykämische Variabilität definiert. Da diese Variable keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate zeigte, wäre es vermutlich sinnvoll bei künftigen Studien im Rahmen kontinuierlicher Glukosespiegelmessungen eine lückenlose Aufzeichnung der Plasmaglukosespiegel durchzuführen um verlässliche Aussagen bezüglich relevanter Einflussfaktoren (beispielsweise steile Anstiege, große Amplituden, Frequenz oder Länge der Schwankungen) treffen zu können. In diesem Zusammenhang könnte man auch die Wirkungen verabreichter Insulindosen auf die Blutzuckerwerte im zeitlichen Verlauf beobachten und im Rahmen einer zeitabhängigen Cox-Regressionsanalyse einen

möglichen Einfluss der kumulativen Insulindosis auf die Mortalitätsrate ermitteln. Auch könnte eine kontinuierliche Echtzeit-Plasmaglukosemessung der interstitiellen Glukosespiegel mit gleichzeitigem Einsatz von computergestützten Insulin-Dosierungsmöglichkeiten („computer-directed intravenous insuline system“) zur einer verbesserten glykämischen Kontrolle mit einer Reduktion der Schwankungen der Plasmaglukosespiegel sowie einem frühen Erkennen und Behandeln von Hypo- und Hyperglykämien beitragen (130), (59), (58), (57), (146). Da sowohl das Auftreten hypoglykämischer Episoden als auch die Höhe der minimalen Glukosewerte bei den Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % einen ausgeprägten Einfluss auf die Mortalitätsrate zeigten, ist davon auszugehen, dass die diabetischen Patienten auch besonders deutlich von diesen Maßnahmen profitieren könnten. Die subkutane Messung der interstitiellen Glukosekonzentration gilt jedoch als sehr störanfällig, sodass sie die regelmäßige Ermittlung des Blutglukosespiegels im venösen Blut nicht vollständig ersetzen kann (230).

#### **4.6.5 HbA1c-Wert Messung**

Die Hochleistungsflüssigkeitschromatographie ermöglicht eine zuverlässige chromatographische Trennung in kurzer Zeit sowie eine genaue qualitative und quantitative Analyse der Hämoglobinfractionen. Jedoch kann es zu einer Entstehung von labilen Zwischenprodukten kommen, die in der Chromatographie mitbestimmt werden und somit zu Messfehlern führen können. Durch Standardisierung lassen sich allerdings im Normalfall ausreichend verlässliche und vergleichbare Werte erzielen. Auch zeigt sich der HbA1c-Wert nach der Probenentnahme deutlich weniger störanfällig als die Plasmaglukosespiegel. Sollten bei Patienten unbekannte Hämoglobinopathien oder andere Störfaktoren vorliegen, die mit Veränderungen des HbA1c-Wertes einhergehen, kann dies zu einer falschen Gruppenzuordnung (Gruppe 0: HbA1c-Werte von  $\leq 6,4$  %; Gruppe 1: HbA1c-Werte von  $\geq 6,5$  %) dieser Patienten geführt haben.

#### **4.6.6 Cox-Regressionsanalyse**

##### **4.6.6.1 Stärken**

Das multivariate Cox-Modell ermöglicht eine Untersuchung des gleichzeitigen Einflusses mehrerer Einflussgrößen (erklärenden Variablen) auf die zensierten Überlebenszeiten (Zielvariable). Diese Regressionsanalyse konnte nachweisen, dass die erhöhte

Mortalitätsrate und die geringere mittlere Überlebenszeit in der Patientengruppe mit diabetischen HbA1c-Werten, welche im Rahmen von univariaten Analysen ermittelt wurden, nicht auf den HbA1c-Wert zurückzuführen sind, sondern dass andere Variablen die Mortalitätsrate signifikant beeinflussten. Diese Kompetenz verleiht der Cox-Regressionsanalyse gegenüber den univariaten Verfahren eine gewisse Überlegenheit. Allerdings gilt als wichtige Voraussetzung für die Anwendung des Regressionsmodells, dass die Effekte der verschiedenen Variablen auf das Überleben über die Zeit konstant sind. Dies ließ sich unter anderem anhand des parallelen Verlaufs (ohne Kreuzungen) der Kaplan-Meier-Kurven ermitteln.

Bei der Cox-Regressionsanalyse wurde sowohl das vorwärts- als auch das rückwärtsgerichtete Verfahren zur Ermittlung relevanter Einflussvariablen angewandt. Es kamen beide Verfahren zum Einsatz, da in der Literatur keine Überlegenheit eines der beiden Verfahren eindeutig festgestellt werden konnte. Da die Algorithmen der beiden Verfahren unterschiedlich sind, kann es dabei zu leicht unterschiedlichen Ergebnissen kommen. In der Rückwärtselimination werden alle Kovariaten in die Regressionsanalyse aufgenommen und nacheinander solche exkludiert, die entsprechend des Wertes der Wald-Statistik keinen signifikanten Einfluss auf die abhängige Variable haben, während die Variablen in der Vorwärtss Selektion nacheinander orientiert am Wert der Score-Statistik in die Analyse aufgenommen werden. Somit sind die Vorgehensweisen und auch die Anzahl der Variablen im Modell in den verschiedenen Schritten der Regressionsanalyse unterschiedlich. Da sich der Einfluss auf die Mortalitätsrate zwischen den Variablen aufgeteilt und sich die Einflussverhältnisse je nach Anzahl und Relevanz der ins Modell aufgenommenen Variablen ändert, ist es möglich, dass der Einfluss mancher Variablen in dem einen Verfahren die Signifikanzschwelle erreicht und im anderen Fall nicht. Sollten die beiden Verfahren zu sehr unterschiedlichen Modellen oder gar widersprüchlichen Effektschätzungen einzelner Variablen führen, deutet das auf eine geringe Zuverlässigkeit der Modellschätzungen hin. Dies war jedoch in keiner der Regressionsanalysen dieser Studie der Fall.

#### **4.6.6.2 Schwächen**

##### **4.6.6.2.1 Allgemeine Kritik**

Als allgemeine Kritik an der Cox-Regressionsanalyse ist jedoch zu nennen, dass die ermittelten Ergebnisse mit einem anderen Datensatz nicht exakt reproduzierbar wären. Jedes Patientenkollektiv weist Unterschiede in der Verteilung bestimmter Variablen sowie der Mortalitätsrate auf, was wiederum zu abweichenden Einflussverhältnissen führt. Dies kann zur Folge haben, dass eventuell zusätzlich der Einfluss anderer Variablen die Signifikanzschwelle erreicht oder andere nicht mehr als mortalitätsrelevant gelten.

Darüber hinaus muss, um die Verlässlichkeit der Ergebnisse nicht zu gefährden, ein ausreichendes Verhältnis von den zu untersuchenden Variablen und den Ereignissen (Todesfällen) beachtet werden. Im Rahmen der multivariaten Cox-Regression dieser Studie wurden 35 Variablen bei 99 Todesfällen getestet (221).

##### **4.6.6.2.2 Subgruppenanalyse**

Darüber hinaus muss bei der Interpretation der Subgruppenanalyse folgender Einflussfaktor berücksichtigt werden: Bei den Subgruppen handelt es sich um kleinere Patientengruppen mit insgesamt weniger Todesfällen und einer eventuell abweichenden Verteilung dieser im Vergleich zum gesamten Patientenkollektiv. Die Anzahl der Verstorbenen wirkt sich auf die Mortalitätseffekte aus, sodass die Variablen, die bei diesen wenigen Todesfällen eine Rolle spielen, sehr stark gewichtet sind und andere Variablen, die in einer Subgruppe mit sehr wenigen oder gar keinen Todesfällen assoziiert waren, keine Signifikanz erreichten. Dies kann v.a. bei sehr kleinen Gruppen zu artifiziellen Effekten mit einer Über- oder Unterinterpretation des tatsächlichen Einflusses der Variablen auf die Mortalitätsrate führen. Dies erklärt außerdem, warum bestimmte Variablen in einer Subgruppe signifikanten Einfluss zeigen, in der Analyse des gesamten Patientenkollektivs jedoch keine Signifikanz erreichen. Aus diesem Grund gilt die Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs, die diesen Störeffekt durch eine Patientenaufteilung nicht aufweist, als die verlässlichste Analyse.

##### **4.6.6.2.3 Zensierte Patienten**

Das Patientenkollektiv dieser Studie wies einen relativ großen Anteil an Patienten auf, der nicht innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarb (90,1 %). Bei diesen Patienten

lag somit lediglich die Information vor, dass bis zu einem bestimmten Zeitpunkt noch kein Ereignis eingetreten war, was als Zensierung bezeichnet wird. In diesem Fall wurde das Datum der letzten Kontaktaufnahme mit dem Mc Gill University Health Center (beispielsweise im Rahmen eines Nachsorgetermins oder einer Laborkontrolle) als Enddatum für die Überlebenszeitanalyse angenommen. Falls keinerlei „Follow-up“-Daten vorlagen, wurde das Datum der Entlassung aus dem Krankenhaus für die Berechnung der minimalen Überlebensdauer verwendet. Dies galt sowohl für das Kaplan-Meier-Verfahren als auch für die Cox-Regressionsanalyse. Eine Zensierung trat auch dann auf, wenn Patienten die Nachsorgetermine nicht wahrnehmen wollten oder konnten. Es muss auch die Möglichkeit in Erwägung gezogen werden, dass ein Teil dieser Patienten in der Zwischenzeit in einem anderen Krankenhaus verstorben war und diese Information dem MUHC nicht vorlag. Aus diesem Grund bestehen einige Unsicherheiten bezüglich der zensierten Daten der Studie. Ein sorgfältiges „Follow-up“ sowie Informationen über das Versterben von Studienteilnehmern über Angehörige oder das Todesregister bzw. Einwohnermeldeamt würde zu einer enormen Präzision der „Follow-up“-Daten beitragen und wäre somit für zukünftige Studien zu empfehlen bzw. auf deren Durchführbarkeit zu prüfen. Neben den Daten von Patienten mit bekannter Überlebenszeit müssen auch die zensierten Daten in der statistischen Auswertung Berücksichtigung finden. Bei dem Vergleich der Überlebenszeiten verschiedener Patientengruppen, kann eine unterschiedliche Verteilung der zensierten Patienten in den zu vergleichenden Gruppen zu einem Bias in der Auswertung führen (50).

Als ein weiterer Nachteil der großen Anzahl an zensierten Patienten ist die dadurch eingeschränkte Genauigkeit der Schätzung der mittleren Überlebenszeit zu nennen (324). Die mediane Überlebenszeit konnte in dieser Studie nicht bestimmt werden, da bis zum Ende der Beobachtungszeit bei nur 9,9 % der Patienten der Tod eintrat.

## 5. Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die globale Prävalenz des Diabetes mellitus Typ II beträgt derzeit 8,3 % und zeigt weiterhin eine steigende Tendenz, wobei schätzungsweise 25 % aller Erkrankungsfälle von Diabetes mellitus in den Vereinigten Staaten nicht diagnostiziert sind. Es handelt sich somit um eine sehr häufige Erkrankung, die aufgrund ihrer multifaktoriellen Komplikationen bei hospitalisierten Patienten in vielerlei Hinsicht eine Herausforderung in der Patientenversorgung darstellt. Durch die Bestimmung des HbA1c-Wertes kann eine Stress-Hyperglykämie von einer exazerbierten chronischen Hyperglykämie bei Diabetes mellitus unterschieden werden. Hyperglykämien sind bei Intensivstationspatienten assoziiert mit einer erhöhten Mortalitätsrate, wobei besonders Patienten mit Myokardinfarkt, Apoplex sowie Patienten nach großen invasiven Eingriffen in diesem Zusammenhang als besonders gefährdet gelten.

**Ziel & Methodik:** Das Patientenkollektiv umfasste 1005 Intensivstationspatienten des McGill University Health Centers in Montreal im Zeitraum Juni 2011 bis Juni 2012. Ziel dieser observationalen Studie war es eine Assoziation zwischen erhöhten HbA1c-Werten bei der Aufnahme auf die Intensivstation und einer gesteigerten Mortalitätsrate zu untersuchen. Darüber hinaus wurde auch der mögliche Einfluss anderer Faktoren geprüft. Um dieser Zielsetzung gerecht zu werden, wurden drei Formen der Inferenzstatistik eingesetzt (Mittelwertvergleiche, Kaplan-Meier-Verfahren, Cox-Regressionsanalyse). Als sekundäre Endpunkte der Studie wurden die Prävalenzen eines vorbekannten sowie eines nicht diagnostizierten Diabetes mellitus im intensivpflichtigen Patientenkollektiv erhoben. Im Rahmen von Subgruppenanalysen wurden die Mortalitätsraten und mittleren Überlebenszeiten von kardiochirurgischen, allgemein-chirurgischen und internistischen Patienten sowie die von Patienten mit HbA1c-Werten von  $\geq 6,5$  % und  $\leq 6,4$  % miteinander verglichen. Außerdem wurde untersucht, ob bei diesen Patientengruppen unterschiedliche Variablen einen signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate zeigten.

**Ergebnisse:** Die Prävalenz eines Diabetes mellitus in dem Patientenkollektiv dieser Studie betrug 26 %. Insgesamt wiesen 6,3 % der intensivpflichtigen Studienteilnehmer einen nicht diagnostizierten Diabetes mellitus auf.

Die Mittelwertvergleiche zeigten eine erhöhte Mortalitätsrate bei den diabetischen Patienten und auch das Kaplan-Meier-Verfahren ergab eine signifikant kürzere mittlere Überlebenszeit für diese Patientengruppe. Es konnte jedoch im Rahmen der Cox-Regressionsanalyse gezeigt werden, dass der Einfluss des HbA1c-Wertes auf die Mortalitätsrate unter Berücksichtigung der anderen Kovariaten nicht signifikant war. Dies galt sowohl für die Analyse des gesamten Patientenkollektivs als auch für alle Subgruppen.

Folgende Variablen zeigten bei der Cox-Regressionsanalyse des gesamten Patientenkollektivs signifikanten Einfluss auf die Mortalitätsrate: Patientenalter, vorbestehendes sowie neu aufgetretenes akutes Nierenversagen, aktive Krebserkrankung, hohe minimale Glukosewerte, hypoglykämische Episoden sowie die Zugehörigkeit zu der Patientengruppe der kardiochirurgischen Patienten (wobei der letztgenannten Variable ein protektiver Einfluss zugesprochen wurde). Nur für das Patientenalter und ein vorbestehendes Nierenversagen konnte sowohl in der Analyse des gesamten Patientenkollektivs als auch in allen Subgruppenanalysen (internistische, diabetische und nicht-diabetische Patientengruppen) ein signifikanter Einfluss auf die Mortalitätsrate ermittelt werden.

**Schlussfolgerung:** Sowohl das Auftreten hypoglykämischer Episoden als auch hohe minimalen Glukosewerte zeigten in der Cox-Regressionsanalyse einen deutlichen Effekt auf die Mortalitätsrate. Entgegen der aktuellen Studienlage konnte kein signifikanter Einfluss der glykämischen Variabilität auf die Mortalitätsrate ermittelt werden. Da es sich bei den Glukoseparametern um die einzigen relevanten veränderbaren Einflussfaktoren handelt, wäre es im Rahmen zukünftiger Studien wichtig eine lückenlose Aufzeichnung der Plasmaglukosespiegel durch kontinuierliche Messungen zu erzielen um verlässliche Aussagen bezüglich zusätzlicher signifikanter Einflussfaktoren (wie beispielsweise Steilheit der Anstiege der Blutzuckerspiegel, Größe der Amplituden, Frequenz der Schwankungen, Dauer der hyperglykämischen Episoden) treffen zu können. Auch könnte eine kontinuierliche Echtzeit-Plasmaglukosemessung der interstitiellen Glukosespiegel mit gleichzeitigem Einsatz von computergestützten Insulin-Dosierungsmöglichkeiten zu einer verbesserten glykämischen Kontrolle beitragen.



## 6. Summary

**Introduction:** The global prevalence of diabetes mellitus in the world's adult population is estimated to be 8.3 % and still continues to increase dramatically. Approximately one fourth of all diabetic patients in the United States are not diagnosed. Because of its multifactorial complications diabetes mellitus implicates a lot of challenges in patient care. The HbA1c-value is measured routinely in all critically ill patients to differentiate between stress hyperglycemia and exacerbation of diabetes mellitus. Hyperglycemia in critical illness has been associated with increased mortality under a variety of clinical conditions, most notably myocardial infarction, stroke and after major surgery.

**Methods:** This prospective observational study included 1005 intensive care patients of the McGill University Health Center in Montreal between June 2011 and June 2012. The study was designed to investigate the association between abnormal HbA1c-values on admission to Intensive Care Unit with poor outcomes as well as the influence of other possible variables on mortality. The data was presented using Cox regression, Kaplan-Meier survival estimates and T-test. As secondary outcomes of this study the prevalences of known and unknown diabetes mellitus have been determined. In the context of subgroup analysis the mortality and mean survival time of cardiac surgery, other surgical and medical intensive care patients as well as diabetic and non-diabetic patients have been compared with each other. Moreover, variables with significant influence on the mortality of these groups have been investigated.

**Results:** The prevalence of diabetes mellitus in this study was 26 %. 6,3 % of the intensive care patients showed an undiagnosed diabetes mellitus. Within the scope of Kaplan-Meier estimates and T-test it was demonstrated that diabetic patients had higher mortality rates and significantly lower mean survival times compared with non-diabetic patients. At the same time the Cox regression model showed that the HbA1c-value itself had no significant influence on the mortality rate of all intensive care patients as well as in every subgroup analysis. However, the following variables showed significant influence on mortality of the whole intensive care patient group: Age, preexisting or new-onset renal failure, active cancer, high minimal glucose levels, hypoglycemic events as well as belonging to the cardiac surgery patient group, whereas the last-mentioned variable had a protective influence. Age and preexisting renal failure

are the only variables that showed significant influence on the mortality rate in every subgroup analysis.

**Conclusion:** Hypoglycemic events as well as high minimal glucose levels showed significant influence on the mortality rate in the multivariate analysis. Opposite to the current international data this effect could not be proven for the glycemic variability. As the glucose parameters are the only modifiable variables with significant influence on the mortality rate within the scope of this study it is recommendable to implement a continuous recording of the plasma glucose levels in future studies to investigate whether other variables (e.g. amplitude or abruptness of glucose changes, frequency of fluctuation, length of hypoglycemic episodes) show relevant effects on the mortality rate. A continuous real-time plasma glucose measuring of the interstitial glucose levels with simultaneous use of computer-assisted insulin-application systems could improve glycemic control and therefore contribute to a lower mortality rate.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Glykiertes Hämoglobin als Langzeitindikator der mittleren Blutglukosekonzentration; 1996 [cited 2014 Jul 30]. Available from:  
URL:<http://www-public.rz.uni-duesseldorf.de/~mfoerst/03/node13.html>.
2. Ainla T, Baburin A, Teesalu R, Rahu M. The association between hyperglycaemia on admission and 180-day mortality in acute myocardial infarction patients with and without diabetes. *Diabet Med* 2005; 22(10):1321–5.
3. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. Acute liver failure and liver transplantation. *Intractable Rare Dis Res* 2013; 2(3):77–87.
4. Ali NA, O'Brien, J. M. Jr., Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med* 2008; 36(8):2316–21.
5. Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2004; 164(13):1422–6.
6. American Diabetes Association. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44(8):968–83.
7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care* 2014 [cited 2014 Aug 14]; 37 Suppl 1:S14-80. Available from:  
URL:[http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement\\_1/S14.full.pdf#page=1&view=FitH](http://care.diabetesjournals.org/content/37/Supplement_1/S14.full.pdf#page=1&view=FitH).
8. Andersson C, van Gaal L, Caterson ID, Weeke P, James, W P T, Coutinho W et al. Relationship between HbA1c levels and risk of cardiovascular adverse outcomes and all-cause mortality in overweight and obese cardiovascular high-risk women and men with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012; 55(9):2348–55.
9. Andresdottir G, Jensen ML, Carstensen B, Parving H, Rossing K, Hansen TW et al. Improved survival and renal prognosis of patients with type 2 diabetes and nephropathy with improved control of risk factors. *Diabetes Care* 2014; 37(6):1660–7.
10. Andrews RC, Walker BR. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96(5):513–23.
11. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Del Pinto M, Repaci S et al. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2010; 6(2):102–10.
12. Antwerpes F, Walensi M. Hämoglobin - DocCheck Flexikon: DocCheck Medical Services GmbH; 2014 [cited 2014 Aug 5]. Available from:  
URL:<http://flexikon.doccheck.com/de/H%C3%A4moglobin>.
13. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36(12):3190–7.

14. Aragon D, Ring CA, Covelli M. The influence of diabetes mellitus on postoperative infections. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2003; 15(1):125–35.
15. Arinzon Z, Fidelman Z, Berner YN, Adunsky A. Infection-related hypoglycemia in institutionalized demented patients: a comparative study of diabetic and nondiabetic patients. *Arch Gerontol Geriatr* 2007; 45(2):191–200.
16. Avogaro A, Giorda C, Maggini M, Mannucci E, Raschetti R, Lombardo F et al. Incidence of coronary heart disease in type 2 diabetic men and women: impact of microvascular complications, treatment, and geographic location. *Diabetes Care* 2007; 30(5):1241–7.
17. Bacaksiz A, Kayrak M, Vatankulu MA, Ayhan SS, Sonmez O, Akilli H et al. The effect of smoking on myocardial performance index in middle-aged males after first acute myocardial infarction. *Echocardiography* 2013; 30(2):155–63.
18. Barr E, Boyko EJ, Zimmet PZ, Wolfe R, Tonkin AM, Shaw JE. Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetologia* 2009; 52(3):415–24.
19. Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J et al. Glucose metabolism and catecholamines. *Crit Care Med* 2007; 35(9 Suppl):S508-18.
20. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287(19):2570–81.
21. Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380(9843):756–66.
22. Bellomo R, Ronco C, Kaplan A. Acute renal failure as part of the multiple organ failure syndrome (MOF) - Springer; 1998 [cited 2014 Nov 17]. Available from: URL:[http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-94-011-5482-6\\_66](http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-94-011-5482-6_66).
23. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *The Lancet* 2010; 376(9736):190–201. Available from: URL:<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610602747>.
24. Bernal W, Hyyrylainen A, Gera A, Audimoolam VK, McPhail JW, Auzinger G et al. Lessons from look-back in acute liver failure? A single centre experience of 3300 patients. *J Hepatol* 2013; 59(1):74–80.
25. Birkenfeld AL, Shulman GI. Nonalcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology* 2014; 59(2):713–23.
26. Black CT, Hennessey PJ, Andrassy RJ. Short-term hyperglycemia depresses immunity through nonenzymatic glycosylation of circulating immunoglobulin. *J Trauma* 1990; 30(7):830-2; discussion 832-3.
27. Blackburn GL, Gibbons GW, Bothe A, Benotti PN, Harken DE, McEnany TM. Nutritional support in cardiac cachexia; 1977 [cited 2014 Nov 2]. Available from: URL:<http://europepmc.org/abstract/MED/402509>.
28. Blumberg D, Hochwald S, Burt M, Donner D, Brennan MF. Tumor necrosis factor alpha stimulates gluconeogenesis from alanine in vivo. *J Surg Oncol* 1995; 59(4):220-4; discussion 224-5.

29. Braithwaite SS. Through the eyes of the A1C: a call to re-examine stress hyperglycemia. *Crit Care Med* 2010; 38(2):717–9.
30. Brealey D, Singer M. Hyperglycemia in critical illness: a review. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(6):1250–60.
31. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC et al. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289(5487):2122–5.
32. Brutsaert E, Carey M, Zonszein J. The clinical impact of inpatient hypoglycemia. *J Diabetes Complications* 2014; 28(4):565–72.
33. Bucciarelli-Ducci C, Bianchi M, Luca L, Battagliese A, Di Russo C, Proietti P et al. Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial perfusion and left ventricular remodeling in patients treated with primary angioplasty for ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98(10):1349–53.
34. Calles-Escandon J, Garcia-Rubi E, Mirza S, Mortensen A. Type 2 diabetes: one disease, multiple cardiovascular risk factors. *Coron Artery Dis* 1999; 10(1):23–30.
35. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, Whitehouse F, Weaver WD. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96(2):183–6.
36. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355(9206):773–8.
37. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32(10):2426–32.
38. Carmassi F, Morale M, Puccetti R, Negri F de, Monzani F, Navalesi R et al. Coagulation and fibrinolytic system impairment in insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* 1992; 67(6):643–54.
39. Carnethon MR, Rasmussen-Torvik LJ, Palaniappan L. The obesity paradox in diabetes. *Curr Cardiol Rep* 2014; 16(2):446.
40. Carpentier YA, Scruel O. Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5(2):153–8.
41. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001; 15(1):44–54.
42. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2008; 57(5):1349–54.
43. Chang C, Kok VC, Tseng T, Horng J, Liu C. Diabetic patients with severe sepsis admitted to intensive care unit do not fare worse than non-diabetic patients: a nationwide population-based cohort study. *PLoS One* 2012; 7(12):e50729.

44. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(11):3365–70.
45. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104(4):343–8.
46. Cheung NW, Li S, Ma G, Crampton R. The relationship between admission blood glucose levels and hospital mortality. *Diabetologia* 2008; 51(6):952–5.
47. Chonchol M, Katz R, Fried LF, Sarnak MJ, Siscovick DS, Newman AB et al. Glycosylated hemoglobin and the risk of death and cardiovascular mortality in the elderly. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2010; 20(1):15–21.
48. Christy AL, Manjrekar P, Babu RP, M S R, Hegde A. Elevation of HbA1C in Non-diabetic Hypothyroid Individuals: Is Anaemia the Connecting Link? -A Preliminary Study. *J Clin Diagn Res* 2013; 7(11):2442–4.
49. Chrousos GP. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation. *N Engl J Med* 1995; 332(20):1351–62.
50. Clark TG, Altman DG, De Stavola, B. L. Quantification of the completeness of follow-up. *Lancet* 2002; 359(9314):1309–10.
51. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27(2):553–91.
52. Cohen G, Riahi Y, Alpert E, Gruzman A, Sasson S. The roles of hyperglycaemia and oxidative stress in the rise and collapse of the natural protective mechanism against vascular endothelial cell dysfunction in diabetes. *Arch Physiol Biochem* 2007; 113(4-5):259–67.
53. Coursin DB, Connery LE, Ketzler JT. Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. *Crit Care Med* 2004; 32(4 Suppl):S116-25.
54. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 2009; 32(2):287–94.
55. Cox D. Regression models and life tables. *Journal of the Royal Statistical Society* 1972 [cited 2014 Oct 13]; (34):187–220. Available from: URL:<http://hydra.usc.edu/pm518b/literature/cox-72.pdf>.
56. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, Ghanim H, Hamouda W, Assian E et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(7):3257–65.
57. Dassau E, Cameron F, Lee H, Bequette BW, Zisser H, Jovanovic L et al. Real-Time hypoglycemia prediction suite using continuous glucose monitoring: a safety net for the artificial pancreas. *Diabetes Care* 2010; 33(6):1249–54.
58. Davey RJ, Jones TW, Fournier PA. Effect of short-term use of a continuous glucose monitoring system with a real-time glucose display and a low glucose alarm on

incidence and duration of hypoglycemia in a home setting in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2010; 4(6):1457–64.

59. Davidson PC, Steed RD, Bode BW. Glucomander: a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple, and effective in 120,618 h of operation. *Diabetes Care* 2005; 28(10):2418–23.

60. De La Rosa, G. C., Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, Gonzalez LG, Saldarriaga NE et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 2008; 12(5):R120.

61. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Ärzteblatt RD. Adipositas-Paradoxon: Übergewicht senkt Sterblichkeit – ein wenig [cited 2014 Nov 1]. Available from: URL:<http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/52889/Adipositas-Paradoxon-Uebergewicht-senkt-Sterblichkeit-ein-wenig>.

62. Dimitriadis G, Leighton B, Parry-Billings M, Sasson S, Young M, Krause U et al. Effects of glucocorticoid excess on the sensitivity of glucose transport and metabolism to insulin in rat skeletal muscle. *Biochem J* 1997; 321 (Pt 3):707–12.

63. Dorner N. Hämoglobin A1c: Rheuma-Selbst-Hilfe.at.com, Eveline und Theodoros Ioannidis; 2011 [cited 2014 Jul 30]. Available from: URL:[http://rheuma-selbst-hilfe.at/Haemoglobin-A1c\\_HbA1c.html](http://rheuma-selbst-hilfe.at/Haemoglobin-A1c_HbA1c.html).

64. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris, J. M. Jr., May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg* 2008; 74(8):679-85; discussion 685.

65. Dossus L, Boutron-Ruault M, Kaaks R, Gram IT, Vilier A, Fervers B et al. Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: results from the EPIC cohort. *Int J Cancer* 2014; 134(8):1871–88.

66. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J Clin Invest* 1999; 103(2):253–9.

67. Dronge AS, Perkal MF, Kancir S, Concato J, Aslan M, Rosenthal RA. Long-term glycemic control and postoperative infectious complications. *Arch Surg* 2006; 141(4):375-80; discussion 380.

68. Droumaguet C, Balkau B, Simon D, Caces E, Tichet J, Charles MA et al. Use of HbA1c in predicting progression to diabetes in French men and women: data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance Syndrome (DESIR). *Diabetes Care* 2006; 29(7):1619–25.

69. Duncan AE. Hyperglycemia and perioperative glucose management. *Curr Pharm Des* 2012; 18(38):6195–203.

70. Dungan K, Chapman J, Braithwaite SS, Buse J. Glucose measurement: confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care* 2007; 30(2):403–9.

71. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373(9677):1798–807.

72. Edelman D, Olsen MK, Dudley TK, Harris AC, Oddone EZ. Utility of hemoglobin A1c in predicting diabetes risk. *J Gen Intern Med* 2004; 19(12):1175–80.

73. Egi M, Bellomo R. Reducing glycemic variability in intensive care unit patients: a new therapeutic target? *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(6):1302–8.
74. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105(2):244–52.
75. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G, Stow P. Circadian rhythm of blood glucose values in critically ill patients. *Crit Care Med* 2007; 35(2):416–21.
76. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: the impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36(8):2249–55.
77. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(3):217–24.
78. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G et al. The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med* 2011; 39(1):105–11.
79. Erhardt JG, Kreichgauer HP, Meisner C, Bode JC, Bode C. Alcohol, cigarette smoking, dietary factors and the risk of colorectal adenomas and hyperplastic polyps--a case control study. *Eur J Nutr* 2002; 41(1):35–43.
80. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 37(5):1769–76.
81. Fan J, Li YH, Wojnar MM, Lang CH. Endotoxin-induced alterations in insulin-stimulated phosphorylation of insulin receptor, IRS-1, and MAP kinase in skeletal muscle. *Shock* 1996; 6(3):164–70.
82. Farrokhnia N, Bjork E, Lindback J, Terent A. Blood glucose in acute stroke, different therapeutic targets for diabetic and non-diabetic patients? *Acta Neurol Scand* 2005; 112(2):81–7.
83. Fasshauer M, Klein J, Blüher M, Paschke R. Adipokine: Adipokine: Mögliches Bindeglied zwischen Insulinresistenz und Adipositas. *Deutsches Ärzteblatt* 2004 [cited 2014 Nov 5]; 101(51–52). Available from: URL:<http://data.aerzteblatt.org/pdf/101/51/a3491.pdf>.
84. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360(13):1283–97.
85. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290(15):2041–7.
86. Fioretto P, Bruseghin M, Berto I, Gallina P, Manzato E, Mussap M. Renal protection in diabetes: role of glycemic control. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(4 Suppl 2):S86–9.
87. Flegal KM, Kalantar-Zadeh K. Overweight, mortality and survival. *Obesity* (Silver Spring, Md.) 2013; 21(9):1744–5.
88. Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1:



- definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(12):4263–72.
89. Fong DS, Aiello LP, Ferris FL, Klein R. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2004; 27(10):2540–53.
  90. Fowler MJ. Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* 2008; 26(2):77–82.
  91. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, Luca M de, Ottaviani E et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908:244–54.
  92. Freire AX, Bridges L, Umpierrez GE, Kuhl D, Kitabchi AE. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest* 2005; 128(5):3109–16.
  93. Frostegard J. Immune mechanisms in atherosclerosis, especially in diabetes type 2. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4:162.
  94. Fruci B, Giuliano S, Mazza A, Malaguarnera R, Belfiore A. Nonalcoholic Fatty liver: a possible new target for type 2 diabetes prevention and treatment. *Int J Mol Sci* 2013; 14(11):22933–66.
  95. Ftouh S, Thomas M. Acute kidney injury: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical research ed.)* 2013; 347:f4930.
  96. Fujiwara T, Cherrington AD, Neal DN, McGuinness OP. Role of cortisol in the metabolic response to stress hormone infusion in the conscious dog. *Metabolism* 1996; 45(5):571–8.
  97. Furnary AP, Wu Y. Eliminating the diabetic disadvantage: the Portland Diabetic Project. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18(4):302–8.
  98. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67(2):352–60; discussion 360–2.
  99. Gabbay KH. Hyperglycemia, polyol metabolism, and complications of diabetes mellitus. *Annu Rev Med* 1975; 26:521–36.
  100. Gambino R. Glucose: a simple molecule that is not simple to quantify. *Clin. Chem.* 2007; 53(12):2040–1.
  101. Gamelli RL, Liu H, He LK, Hofmann CA. Augmentations of glucose uptake and glucose transporter-1 in macrophages following thermal injury and sepsis in mice. *J Leukoc Biol* 1996; 59(5):639–47.
  102. Gandhi GY, Murad MH, Flynn DN, Erwin PJ, Cavalcante AB, Bay Nielsen H et al. Effect of perioperative insulin infusion on surgical morbidity and mortality: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(4):418–30.
  103. Gao F, Gao E, Yue T, Ohlstein EH, Lopez BL, Christopher TA et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation* 2002; 105(12):1497–502.

104. Gasser T. Blutfarbstoff (Hämoglobin); 2014 [cited 2014 Oct 5]. Available from: URL:<http://www.arztpraxisloewenzentrum.ch/index.php/blutfarbstoff-hamoglobin/>.
105. Gerdes A. [www.intensivcareunit.de](http://www.intensivcareunit.de) - APACHE II (APACHE2) im Fachbereich für Intensivpflege, Intensivmedizin; 2004 [cited 2014 Jul 25]. Available from: URL:<http://www.intensivcareunit.de/apache2.html?http://www.intensivcareunit.de/apache2/apache200.html>.
106. Gillett MJ. International Expert Committee report on the role of the A1c assay in the diagnosis of diabetes: *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1327-1334. *Clin Biochem Rev* 2009; 30(4):197–200.
107. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001; 131(11 Suppl):3109S-20S.
108. Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Saal SD, Wang JC, Sloan BJ et al. Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia. *Crit Care Med* 1996; 24(4):584–9.
109. Gornik I, Gornik O, Gasparovic V. HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77(1):120–5.
110. Gray CS, Scott JF, French JM, Alberti, K G M M, O'Connell JE. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. *Age Ageing* 2004; 33(1):71–7.
111. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R et al. Utility of HbA(1c) levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003; 26(4):1064–8.
112. Green CJ, Campbell IT, O'Sullivan E, Underhill S, McLaren DP, Hipkin LJ et al. Septic patients in multiple organ failure can oxidize infused glucose, but non-oxidative disposal (storage) is impaired. *Clin Sci (Lond)* 1995; 89(6):601–9.
113. Gross JL, de Azevedo, M. J., Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care* 2005; 28(1):164–76.
114. Gupte P, Amarapurkar D, Agal S, Baijal R, Kulshrestha P, Pramanik S et al. Non-alcoholic steatohepatitis in type 2 diabetes mellitus. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19(8):854–8.
115. Hadjadj S, Coisne D, Mauco G, Ragot S, Duengler F, Sosner P et al. Prognostic value of admission plasma glucose and HbA in acute myocardial infarction. *Diabet Med* 2004; 21(4):305–10.
116. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe, G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(3):1082–8.
117. Harding M. Acute Kidney Injury / Failure; 2013 [cited 2014 Nov 17]. Available from: URL:<http://www.patient.co.uk/doctor/acute-kidney-injury-pro>.
118. Häring H, Gallwitz B, Müller-Wieland D, Usadel K. Diabetologie in Klinik und Praxis; 2011 [cited 2014 Jul 28]. Available from:

URL:[http://books.google.de/books?id=vRo\\_8j4SO1MC&pg=PA107&lpg=PA107&dq=HbA1c+lysin+valin&source=bl&ots=O9BZ8jblap&sig=TiqipTEB5cFxrya2pUS1AXUbnd4&hl=de&sa=X&ei=EU3WU\\_3LC8qwPJLigfAO&ved=0CCYQ6AEwAQ#v=onepage&q=HbA1c%20lysin%20valin&f=false](http://books.google.de/books?id=vRo_8j4SO1MC&pg=PA107&lpg=PA107&dq=HbA1c+lysin+valin&source=bl&ots=O9BZ8jblap&sig=TiqipTEB5cFxrya2pUS1AXUbnd4&hl=de&sa=X&ei=EU3WU_3LC8qwPJLigfAO&ved=0CCYQ6AEwAQ#v=onepage&q=HbA1c%20lysin%20valin&f=false).

119. Hashimoto K, Ikewaki K, Yagi H, Nagasawa H, Imamoto S, Shibata T et al. Glucose intolerance is common in Japanese patients with acute coronary syndrome who were not previously diagnosed with diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1182–6.
120. He J, Usui I, Ishizuka K, Kanatani Y, Hiratani K, Iwata M et al. Interleukin-1alpha inhibits insulin signaling with phosphorylating insulin receptor substrate-1 on serine residues in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Endocrinol* 2006; 20(1):114–24.
121. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton, L J 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000; 160(6):809–15.
122. Heller G, Babitsch B, Günster C, Möckel M. Mortality following myocardial infarction in women and men: an analysis of insurance claims data from inpatient hospitalizations. *Deutsches Ärzteblatt international* 2008; 105(15):279–85.
123. Herman WH, Fajans SS. Hemoglobin A1c for the diagnosis of diabetes: practical considerations. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120(1-2):37–40.
124. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; 30(10):2453–7.
125. Herold G. Koronare Herzerkrankung (KHK) und Herzinfarkt 2014 [cited 2014 Aug 26]. Available from:  
URL:[http://www.herold-innere-medizin.de/pdf/KHK\\_und\\_Herzinfarkt.pdf](http://www.herold-innere-medizin.de/pdf/KHK_und_Herzinfarkt.pdf).
126. Hirata Y, Tomioka H, Sekiya R, Yamashita S, Kaneda T, Kida Y et al. Association of hyperglycemia on admission and during hospitalization with mortality in diabetic patients admitted for pneumonia. *Intern Med* 2013; 52(21):2431–8.
127. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil, H. A. W. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1577–89.
128. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Wewalka M, Miehsler W, Herkner H et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care* 2010; 33(3):467–72.
129. Hoste E, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, Bacquer Dd et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10(3):R73.
130. Hsu C. Glycemic control in critically ill patients. *World J Crit Care Med* 2012; 1(1):31–9.
131. Hsu C, Chertow GM, McCulloch CE, Fan D, Ordonez JD, Go AS. Nonrecovery of Kidney Function and Death after Acute on Chronic Renal Failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(5):891–8.
132. Hübl W. Hämoglobin A1c - Übersicht; 2012 [cited 2014 Jul 30]. Available from:  
URL:[http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef\\_hba1c.htm](http://www.med4you.at/laborbefunde/lbef2/lbef_hba1c.htm).

133. Hughes A, McVerry BA, Wilkinson L, Goldstone AH, Lewis D, Bloom A. Diabetes, a hypercoagulable state? Hemostatic variables in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Acta Haematol* 1983; 69(4):254–9.
134. Hughes DA, Haslam PL, Townsend PJ, Turner-Warwick M. Numerical and functional alterations in circulatory lymphocytes in cigarette smokers. *Clin Exp Immunol* 1985; 61(2):459–66.
135. Hulkower RD, Pollack RM, Zonszein J. Understanding hypoglycemia in hospitalized patients. *Diabetes Manag (Lond)* 2014; 4(2):165–76.
136. Icks A, Claessen H, Kirchberger I, Heier M, Peters A, Trentinaglia I et al. Mortality after first myocardial infarction in diabetic and non-diabetic people between 1985 and 2009. The MONICA/KORA registry. *Eur J Epidemiol* 2014.
137. Institut für Biometrie und klinische Forschung. Schätzung der Überlebensraten nach Kaplan-Meier: Universität Münster; 2014 [cited 2014 Oct 13]. Available from: URL:<http://jumbo.uni-muenster.de/index.php?id=28>.
138. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short- and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am J Cardiol* 2007; 99(12):1674–9.
139. Ishizuka K, Usui I, Kanatani Y, Bukhari A, He J, Fujisaka S et al. Chronic tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment causes insulin resistance via insulin receptor substrate-1 serine phosphorylation and suppressor of cytokine signaling-3 induction in 3T3-L1 adipocytes. *Endocrinology* 2007; 148(6):2994–3003.
140. Jakob F, Seefried L, Schwab M. Age and osteoporosis. Effects of aging on osteoporosis, the diagnostics and therapy. *Internist (Berl)* 2014; 55(7):755–61.
141. Jeevanandam M, Young DH, Schiller WR. Glucose turnover, oxidation, and indices of recycling in severely traumatized patients. *J Trauma* 1990; 30(5):582–9.
142. Jerant A, Franks P. Body mass index, diabetes, hypertension, and short-term mortality: a population-based observational study, 2000-2006. *J Am Board Fam Med* 2012; 25(4):422–31.
143. John WG. Glycated haemoglobin analysis. *Ann Clin Biochem* 1997; (34):17–31.
144. Jonassen AK, Sack MN, Mjos OD, Yellon DM. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via Akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circ Res* 2001; 89(12):1191–8.
145. Jones KW, Cain AS, Mitchell JH, Millar RC, Rimmasch HL, French TK et al. Hyperglycemia predicts mortality after CABG: postoperative hyperglycemia predicts dramatic increases in mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Diabetes Complications* 2008; 22(6):365–70.
146. Joseph JJ, Hipszer B, Mraovic B, Chervoneva I, Joseph M, Grunwald Z. Clinical need for continuous glucose monitoring in the hospital. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(6):1309–18.
147. Kamps U. Definition » Multikollinearität / Kollinearität « [cited 2014 Oct 20]. Available from:

URL:<http://wirtschaftslexikon.gabler.de/Definition/multikollinearitaet.html?referenceKeywordName=Kollinearit%C3%A4t>.

148. Karon BS, Gandhi GY, Nuttall GA, Bryant SC, Schaff HV, McMahon MM et al. Accuracy of roche accu-chek inform whole blood capillary, arterial, and venous glucose values in patients receiving intensive intravenous insulin therapy after cardiac surgery. *Am J Clin Pathol* 2007; 127(6):919–26.

149. Kelley DE, Mookan M, Simoneau JA, Mandarino LJ. Interaction between glucose and free fatty acid metabolism in human skeletal muscle. *J Clin Invest* 1993; 92(1):91–8.

150. Kes VB, Solter VV, Supanc V, Demarin V. Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients. *Ann Saudi Med* 2007; 27(5):352–5.

151. Khovidhunkit W, Memon RA, Feingold KR, Grunfeld C. Infection and inflammation-induced proatherogenic changes of lipoproteins. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 3:S462–72.

152. Kim J, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006; 113(15):1888–904.

153. Klonoff DC. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Hospitalized Patients: Making It Safe and Effective. *J Diabetes Sci Technol* 2011; 5(3):755–67.

154. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13(10):818–29.

155. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 1981; 9(8):591–7.

156. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393–403.

157. Koedam E, Lauffer V, van der Vlies, A. E, van der Flier, W. M, Scheltens P, Pijnenburg Y. Early-versus late-onset Alzheimer's disease: more than age alone. *J Alzheimers Dis* 2010; 19(4):1401–8.

158. Kohne E. Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(31-32):532–40.

159. Kohner EM, Aldington SJ, Stratton IM, Manley SE, Holman RR, Matthews DR et al. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 30: diabetic retinopathy at diagnosis of non-insulin-dependent diabetes mellitus and associated risk factors. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(3):297–303.

160. Kollef MH, Horst HM, Prang L, Brock WA. Reducing the duration of mechanical ventilation: three examples of change in the intensive care unit. *New Horiz* 1998; 6(1):52–60.

161. Koopman RJ, Mainous, A. G 3rd, Liszka HA, Colwell JA, Slate EH, Carnemolla MA et al. Evidence of nephropathy and peripheral neuropathy in US adults with undiagnosed diabetes. *Ann Fam Med* 2006; 4(5):427–32.
162. Kopelman TR, O'Neill PJ, Kanneganti SR, Davis KM, Drachman DA. The relationship of plasma glucose and glycosylated hemoglobin A1C levels among nondiabetic trauma patients. *J Trauma* 2008; 64(1):30-3; discussion 33-4.
163. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111(23):3078–86.
164. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78(12):1471–8.
165. Krinsley JS. Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 18(4):317–25.
166. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36(11):3008–13.
167. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007; 35(10):2262–7.
168. Kroeger N, Klatte T, Birkhauser FD, Rampersaud EN, Seligson DB, Zomorodian N et al. Smoking negatively impacts renal cell carcinoma overall and cancer-specific survival. *Cancer* 2012; 118(7):1795–802.
169. Krogh-Madsen R, Plomgaard P, Akerstrom T, Moller K, Schmitz O, Pedersen BK. Effect of short-term intralipid infusion on the immune response during low-dose endotoxemia in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294(2):E371-9.
170. Kumashiro N, Erion DM, Zhang D, Kahn M, Beddow SA, Chu X et al. Cellular mechanism of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(39):16381–5.
171. Kundu JK, Surh Y. Inflammation: gearing the journey to cancer. *Mutat Res* 2008; 659(1-2):15–30.
172. Labor 28 MVZ, Raska M. Diabetes mellitus: Diagnose mit HbA1c; 2013 [cited 2014 Jul 30]. Available from:  
URL:[http://www.labor28.de/lab\\_mag/dez2009/diabetes\\_mellitus\\_3.html](http://www.labor28.de/lab_mag/dez2009/diabetes_mellitus_3.html).
173. Lajous M, Bijon A, Fagherazzi G, Boutron-Ruault M, Balkau B, Clavel-Chapelon F et al. Body mass index, diabetes, and mortality in French women: explaining away a "paradox". *Epidemiology* 2014; 25(1):10–4.
174. Lamloom SM, Mobasher LA, Karar AH, Basiony L, Abdallah TH, Al-Saleh AI et al. Relationship between postoperative infectious complications and glycemic control for diabetic patients in an orthopedic hospital in Kuwait. *Med Princ Pract* 2009; 18(6):447–52.

175. Lang CH. Sepsis-induced insulin resistance in rats is mediated by a beta-adrenergic mechanism. *Am J Physiol* 1992; 263(4 Pt 1):E703-11.
176. Lang CH, Bagby GJ, Blakesley HL, Spitzer JJ. Importance of hyperglucagonemia in eliciting the sepsis-induced increase in glucose production. *Circ Shock* 1989; 29(3):181-91.
177. Lang CH, Dobrescu C. Gram-negative infection increases noninsulin-mediated glucose disposal. *Endocrinology* 1991; 128(2):645-53.
178. Lang CH, Dobrescu C, Meszaros K. Insulin-mediated glucose uptake by individual tissues during sepsis. *Metabolism* 1990; 39(10):1096-107.
179. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005; 115(8):2277-86.
180. Lazaros G, Tsiachris D, Vlachopoulos C, Chrysohoou C, Milkas A, Papageorgiou N et al. Distinct association of admission hyperglycemia with one-year adverse outcome in diabetic and non-diabetic patients with acute ST-elevation myocardial infarction. *Hellenic J Cardiol* 2013; 54(2):119-25.
181. Leblanc M, Kellum JA, Gibney, R. T. N., Lieberthal W, Tumlin J, Mehta R. Risk factors for acute renal failure: inherent and modifiable risks. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11(6):533-6.
182. Lee WM. Acute liver failure. *The American Journal of Medicine* 1994; 96(1):S3.
183. Lee WM, Squires RH, Nyberg SL, Doo E, Hoofnagle JH. Acute Liver Failure: Summary of a Workshop. *Hepatology* 2008; 47(4):1401-15.
184. Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Predictors of Stroke in Middle-Aged Patients With Non Insulin-Dependent Diabetes. *Stroke* 1996; 27(1):63-8.
185. Lemkes BA, Hermanides J, Devries JH, Holleman F, Meijers, J C M, Hoekstra, J B L. Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost* 2010; 8(8):1663-9.
186. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275(19):1489-94.
187. Ling P, Smith RJ, Bistrian BR. Hyperglycemia enhances the cytokine production and oxidative responses to a low but not high dose of endotoxin in rats. *Crit Care Med* 2005; 33(5):1084-9.
188. Little RR. Glycated hemoglobin standardization--National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) perspective. *Clin Chem Lab Med* 2003; 41(9):1191-8.
189. Little RR, Rohlfing CL, Tennill AL, Connolly S, Hanson S. Effects of sample storage conditions on glycated hemoglobin measurement: evaluation of five different high performance liquid chromatography methods. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9(1):36-42.
190. Little RR, Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Myers GL, Sacks DB, Goldstein DE. The national glycohemoglobin standardization program: a five-year progress report. *Clin Chem* 2001; 47(11):1985-92.

191. Löffelmann G, Seidl H. Fettleber bei Diabetes: Ein Warnschuss; 2013 [cited 2014 Nov 4]. Available from:  
URL:<http://www.diabetes-ratgeber.net/gesundheit/Fettleber-bei-Diabetes-Ein-Warnschuss-305695.html>.
192. Lohninger H. MLR und (Multi)Kollinearität [Grundlagen der Statistik]; 2013 [cited 2014 Oct 20]. Available from:  
URL:[http://www.statistics4u.info/fundstat\\_germ/cc\\_mlr\\_collinvars.html](http://www.statistics4u.info/fundstat_germ/cc_mlr_collinvars.html).
193. Long AN, Dagogo-Jack S. Comorbidities of diabetes and hypertension: mechanisms and approach to target organ protection. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011; 13(4):244–51.
194. Maasland, D. H. E., van den Brandt, P. A, Kremer B, Goldbohm, R. A. S., Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of subtypes of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer* 2014; 14:187.
195. McGuinness OP, Fugiwara T, Murrell S, Bracy D, Neal D, O'Connor D et al. Impact of chronic stress hormone infusion on hepatic carbohydrate metabolism in the conscious dog. *Am J Physiol* 1993; 265(2 Pt 1):E314-22.
196. McGuinness OP, Shau V, Benson EM, Lewis M, Snowden RT, Greene JE et al. Role of epinephrine and norepinephrine in the metabolic response to stress hormone infusion in the conscious dog. *Am J Physiol* 1997; 273(4 Pt 1):E674-81.
197. Medhi M, Marshall, M C Jr, Burke HB, Hasan R, Nayak D, Reed G et al. HbA1c predicts length of stay in patients admitted for coronary artery bypass surgery. *Heart Dis* 2001; 3(2):77–9.
198. Mekras G, Niemann O. HbA1C Normwerte; 2009 [cited 2014 Jul 30]. Available from:  
URL:<http://www.miomedi.de/gesundheit/krankheiten/diabetes/hba1c/hba1c-normwerte.html>.
199. Meliska CJ, Stunkard ME, Gilbert DG, Jensen RA, Martinko JM. Immune function in cigarette smokers who quit smoking for 31 days. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(4):901–10.
200. Mesotten D, Swinnen JV, Vanderhoydonc F, Wouters PJ, Van den Berghe, G. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1):219–26.
201. Meyer V, Falbe J, Regitz M. Informationen über HPLC; 2006 [cited 2014 Jul 30]. Available from:  
URL:<http://www.umweltlabor.de/Labor/hplc.htm#1.%20Informationen%20%C3%BCber%20die%20HPLC>:
202. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract* 2009; 15(4):353–69.
203. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295(14):1681–7.



204. Monteiro S, Monteiro P, Goncalves F, Freitas M, Providencia LA. Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17(2):155–9.
205. Mowery NT, May AK, Collier BC, Dossett LA, Gunter OL, Dortch MJ et al. Glucose metabolism, not obesity, predicts mortality in critically ill surgical patients. *Am Surg* 2010; 76(12):1377–83.
206. Munoz-Torrero J, Bounameaux H, Pedrajas JM, Lorenzo A, Rubio S, Kearon C et al. Effects of age on the risk of dying from pulmonary embolism or bleeding during treatment of deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2011; 54(6 Suppl):26S–32S.
207. Musallam KM, Rosendaal FR, Zaatari G, Soweid A, Hoballah JJ, Sfeir PM et al. Smoking and the risk of mortality and vascular and respiratory events in patients undergoing major surgery. *JAMA Surg* 2013; 148(8):755–62.
208. Myint PK, Sinha S, Wareham NJ, Bingham SA, Luben RN, Welch AA et al. Glycated hemoglobin and risk of stroke in people without known diabetes in the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk prospective population study: a threshold relationship? *Stroke* 2007; 38(2):271–5.
209. Nagel G. HbA1c-Wert Neue HbA1c-Einheit mmol/mol: Umrechnung Prozent in mmol/mol; 2011 [cited 2014 Aug 5]. Available from: URL:[http://www.onmeda.de/laborwerte/hba1c\\_wert-neue-hba1c-einheit-mmol-mol-16710-2.html](http://www.onmeda.de/laborwerte/hba1c_wert-neue-hba1c-einheit-mmol-mol-16710-2.html).
210. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JC, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2005; 353(25):2643–53.
211. Nathan DM, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia* 2007; 50(11):2239–44.
212. Nery P, Pastore L, Carvalho, C. R. R., Schettino G. Shortening ventilatory support with a protocol based on daily extubation screening and noninvasive ventilation in selected patients. *Clinics (Sao Paulo)* 2011; 66(5):759–66.
213. Nirantharakumar K, Marshall T, Kennedy A, Narendran P, Hemming K, Coleman JJ. Hypoglycaemia is associated with increased length of stay and mortality in people with diabetes who are hospitalized. *Diabet Med* 2012; 29(12):e445–8.
214. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, Feringa, H. H., Dunkelgrun M et al. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol* 2007; 156(1):137–42.
215. Norušis MJ. PASW Statistics 18 advanced statistical procedures companion. Upper Saddle River, NJ: Prentice Hall; ©2010.
216. Onitilo AA, Engel JM, Glurich I, Stankowski RV, Williams GM, Doi SA. Diabetes and cancer I: risk, survival, and implications for screening. *Cancer Causes Control* 2012; 23(6):967–81.
217. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS et al. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes: evidence from the Framingham Offspring

Study and the National Health and Nutrition Examination Survey 2001-2004. *Diabetes Care* 2008; 31(10):1991–6.

218. Pasternak JJ, McGregor DG, Schroeder DR, Lanier WL, Shi Q, Hindman BJ et al. Hyperglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: its association with long-term gross neurologic and neuropsychological function. *Mayo Clin Proc* 2008; 83(4):406–17.

219. Patel KL. Impact of tight glucose control on postoperative infection rates and wound healing in cardiac surgery patients. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2008; 35(4):397-404; quiz 405-6.

220. Paterson AD, Rutledge BN, Cleary PA, Lachin JM, Crow RS. The effect of intensive diabetes treatment on resting heart rate in type 1 diabetes: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2007; 30(8):2107–12.

221. Peduzzi P, Concato J, Feinstein AR, Holford TR. Importance of events per independent variable in proportional hazards regression analysis. II. Accuracy and precision of regression estimates. *J Clin Epidemiol* 1995; 48(12):1503–10.

222. Pergola Gd, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013; 2013:291546.

223. Perner A, Nielsen SE, Rask-Madsen J. High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils. *Intensive Care Med* 2003; 29(4):642–5.

224. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jockel K, Johnen G, Pohlabein H et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer* 2012; 131(5):1210–9.

225. Petera J, Smahelova A. Diabetes mellitus and malignancies. *Vnitr Lek* 2014; 60 Suppl 2:69–74.

226. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, Gudbjornsdottir S, Karlsson T, Perers E et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2007; 116(3):315–20.

227. Policardo L, Seghieri G, Anichini R, Bellis Ad, Franconi F, Francesconi P et al. Effect of diabetes on hospitalization for ischemic stroke and related in-hospital mortality. A study in Tuscany, Italy, over years 2004-2011. *Diabetes Metab Res Rev* 2014.

228. Pozzilli P, Leslie RD. Infections and diabetes: mechanisms and prospects for prevention. *Diabet Med* 1994; 11(10):935–41.

229. Prashanth M, Ganesh HK, Vima MV, John M, Bandgar T, Joshi SR et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Assoc Physicians India* 2009; 57:205–10.

230. Price GC, Stevenson K, Walsh TS. Evaluation of a continuous glucose monitor in an unselected general intensive care population. *Crit Care Resusc* 2008; 10(3):209–16.

231. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Zuodar G et al. Intermittent high glucose enhances ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin expression in human umbilical vein endothelial cells in culture: the distinct role of protein kinase C and mitochondrial superoxide production. *Atherosclerosis* 2005; 183(2):259–67.

232. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: the role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52(11):2795–804.
233. Rader DJ. Effect of insulin resistance, dyslipidemia, and intra-abdominal adiposity on the development of cardiovascular disease and diabetes mellitus. *Am J Med* 2007; 120(3 Suppl 1):S12-8.
234. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2005; 80(12):1558–67.
235. Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999; 88(5):1011–6.
236. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982; 72(3):439–50.
237. Reed CC, Stewart RM, Sherman M, Myers JG, Corneille MG, Larson N et al. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J Am Coll Surg* 2007; 204(5):1048-54; discussion 1054-5.
238. Riddle MC, Hart J. Hyperglycemia, recognized and unrecognized, as a risk factor for stroke and transient ischemic attacks. *Stroke* 1982; 13(3):356–9.
239. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med* 2010; 61:301–16.
240. Rogers SO, JR, Zinner MJ. The role of perioperative hyperglycemia in postoperative infections. *Adv Surg* 2009; 43:103–9.
241. Ronco C, Bellomo R. Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST). *Int J Artif Organs* 2002; 25(8):733–47.
242. Ryu TY, Park J, Scherer PE. Hyperglycemia as a risk factor for cancer progression. *Diabetes Metab J* 2014; 38(5):330–6.
243. Sabanayagam C, Liew G, Tai ES, Shankar A, Lim SC, Subramaniam T et al. Relationship between glycated haemoglobin and microvascular complications: is there a natural cut-off point for the diagnosis of diabetes? *Diabetologia* 2009; 52(7):1279–89.
244. Sack U. Alterung des Immunsystem: Universität Leipzig, Vortrag 2008 2008 [cited 2014 Nov 2].
245. Saudek CD, Derr RL, Kalyani RR. Assessing glycemia in diabetes using self-monitoring blood glucose and hemoglobin A1c. *JAMA* 2006; 295(14):1688–97.
246. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(7):2447–53.

247. Sawalha AH, Wang L, Nadig A, Somers EC, McCune WJ, Hughes T et al. Sex-specific differences in the relationship between genetic susceptibility, T cell DNA demethylation and lupus flare severity. *J Autoimmun* 2012; 38(2-3):J216-22.
248. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, Wilmer A, Van den Berghe, G. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(3):571–8.
249. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiagarajan V, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Johnson D et al. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care* 2007; 30(4):823–8.
250. Schütte G. Hämoglobin; 2007 [cited 2014 Oct 18]. Available from: URL:<http://www.google.de/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Flandarzt.files.wordpress.com%2F2008%2F09%2Fhaemoglobin-3d-ribbons.png&imgrefurl=http%3A%2F%2Fhausarzt-in-ditzum.com%2F2007%2F07%2F05%2Fhamoglobin%2F&h=988&w=1100&tbnid=bo29cNSIFMESmM%3A&zoom=1&docid=kQxX0k68cyH6QM&ei=vgdCVN7PFobWPM6UgMgF&tbm=isch&client=firefox-a&iact=rc&uact=3&dur=2526&page=4&start=72&ndsp=23&ved=0CIYCEK0DMEo>.
251. Selvin E, Crainiceanu CM, Brancati FL, Coresh J. Short-term variability in measures of glycemia and implications for the classification of diabetes. *Arch Intern Med* 2007; 167(14):1545–51.
252. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, Rami T, Brancati FL, Powe NR et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141(6):421–31.
253. Service FJ. Glucose variability. *Diabetes* 2013; 62(5):1398–404.
254. Sharma A, Deeb A, Iannuzzi JC, Rickles AS, Monson, J. R. T., Fleming FJ. Tobacco smoking and postoperative outcomes after colorectal surgery. *Ann Surg* 2013; 258(2):296–300.
255. Sheehy AM, Gabbay RA. An Overview of Preoperative Glucose Evaluation, Management, and Perioperative Impact. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3(6):1261–9.
256. Sheehy AM, Gabbay RA. Challenges in Glycemic Control in Perioperative and Critically Ill Patients: An Overview of Preoperative Glucose Evaluation, Management, and Perioperative Impact: Diabetes Technology Society; 2009 [cited 2014 Aug 14]. Available from: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2787025/>.
257. Shepherd J. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124(44):1933–7.
258. Shirakawa T, Ozono R, Kasagi F, Oshima T, Kamada N, Kambe M. Differential impact of family history on age-associated increase in the prevalence of hypertension and diabetes in male Japanese workers. *Hypertens Res* 2006; 29(2):81–7.
259. Shulman R, Finney SJ, O'Sullivan C, Glynne PA, Greene R. Tight glycaemic control: a prospective observational study of a computerised decision-supported intensive insulin therapy protocol. *Crit Care* 2007; 11(4):R75.
260. Sodi-Palladres D, TESTELLI MR, FISHLEDER BL, BISTENI A, MEDRANO GA, FRIEDLAND C et al. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin

- solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am J Cardiol* 1962; 9:166–81.
261. Soop M, Duxbury H, Agwunobi AO, Gibson JM, Hopkins SJ, Childs C et al. Euglycemic hyperinsulinemia augments the cytokine and endocrine responses to endotoxin in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 282(6):E1276-85.
262. Stahl M, Brandslund I, Jorgensen, L G M, Hyltoft Petersen P, Borch-Johnsen K, de Fine Olivarius, N. Can capillary whole blood glucose and venous plasma glucose measurements be used interchangeably in diagnosis of diabetes mellitus? *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62(2):159–66.
263. Stegenga ME, van der Crabben, S. N., Blumer, R. M. E., Levi M, Meijers, J. C. M., Serlie MJ et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood* 2008; 112(1):82–9.
264. Stegenga ME, Vincent J, Vail GM, Xie J, Haney DJ, Williams MD et al. Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38(2):539–45.
265. Steptoe A, Ussher M. Smoking, cortisol and nicotine. *Int J Psychophysiol* 2006; 59(3):228–35.
266. Stollberger C, Exner I, Finsterer J, Slany J, Steger C. Stroke in diabetic and non-diabetic patients: course and prognostic value of admission serum glucose. *Ann Med* 2005; 37(5):357–64.
267. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321(7258):405–12.
268. Tapp RJ, Tikellis G, Wong TY, Harper CA, Zimmet PZ, Shaw JE. Longitudinal association of glucose metabolism with retinopathy: results from the Australian Diabetes Obesity and Lifestyle (AusDiab) study. *Diabetes Care* 2008; 31(7):1349–54.
269. Taskinen MR. Pathogenesis of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 Suppl 2:S180-8.
270. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20(7):1183–97.
271. The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1327–34.
272. The International Expert Committee. Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1327–34.
273. Timper K, Holbro A, Beyrau R, Meienberg F. Fallstricke bei der Bestimmung von HbA1c. *SchweizMed Forum* 2012 [cited 2014 Jul 30]; (2012; 12(23)):466–9. Available from:  
URL:<http://www.ksa.ch/public/pocketguide/Appendix/07%20HbA1c%20Fallstricke%20Timer%20K%20SMF%202012.pdf>.

274. Troisi RJ, Cowie CC, Harris MI. Diurnal variation in fasting plasma glucose: implications for diagnosis of diabetes in patients examined in the afternoon. *JAMA* 2000; 284(24):3157–9.
275. Tryggvadottir L, Gislum M, Bray F, Klint A, Hakulinen T, Storm HH et al. Trends in the survival of patients diagnosed with breast cancer in the Nordic countries 1964-2003 followed up to the end of 2006. *Acta Oncol* 2010; 49(5):624–31.
276. Tu JV, Jaglal SB, Naylor CD. Multicenter Validation of a Risk Index for Mortality, Intensive Care Unit Stay, and Overall Hospital Length of Stay After Cardiac Surgery. *Circulation* 1995; 91(3):677–84.
277. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344(18):1343–50.
278. Turan A, Mascha EJ, Roberman D, Turner PL, You J, Kurz A et al. Smoking and perioperative outcomes. *Anesthesiology* 2011; 114(4):837–46.
279. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Critical care medicine* 2006 [cited 2014 Nov 17]; 34(7):1913–7. Available from: URL:[http://www.hapmd.com/home/hapmdcom/public\\_html/wp-content/uploads/2009/03/interna/jueves-terapeutica/20101124\\_rifle.pdf](http://www.hapmd.com/home/hapmdcom/public_html/wp-content/uploads/2009/03/interna/jueves-terapeutica/20101124_rifle.pdf).
280. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160):703–13.
281. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3):978–82.
282. University of California, San Francisco. ICU Outcomes (Mortality and Length of Stay) Methods, Data Collection Tool and Data [cited 2014 Oct 29]. Available from: URL:<http://healthpolicy.ucsf.edu/content/icu-outcomes>.
283. Uphoff H. Neue Zusammenhänge zwischen Leber und Diabetes Typ 2 entdeckt: Team des Diabetes-Portals DiabSite [cited 2014 Nov 4]. Available from: URL:<http://www.diabsite.de/aktuelles/nachrichten/2009/090504b.html>.
284. van den Berghe, G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005; 64(8):1348–53.
285. van den Berghe, G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345(19):1359–67.
286. Van den Berghe, G., Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354(5):449–61.
287. Van den Berghe, G., Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006; 55(11):3151–9.

288. Van den Berghe, G., Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31(2):359–66.
289. Van den Berghe, Greet. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004; 114(9):1187–95.
290. Van Den Eeden, S. K, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA et al. Incidence of Parkinson's disease: variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol* 2003; 157(11):1015–22.
291. van Leiden, H. A, Dekker JM, Moll AC, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM et al. Risk factors for incident retinopathy in a diabetic and nondiabetic population: the Hoorn study. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(2):245–51.
292. Vancheri F, Curcio M, Burgio A, Salvaggio S, Gruttadauria G, Lunetta MC et al. Impaired glucose metabolism in patients with acute stroke and no previous diagnosis of diabetes mellitus. *QJM* 2005; 98(12):871–8.
293. Vanhorebeek I, Van den Berghe, G. Diabetes of injury: novel insights. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35(4):859-72, x.
294. Vibo R, Korv J, Roose M. One-year outcome after first-ever stroke according to stroke subtype, severity, risk factors and pre-stroke treatment. A population-based study from Tartu, Estonia. *Eur J Neurol* 2007; 14(4):435–9.
295. Vincent AM, Brownlee M, Russell JW. Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 959:368–83.
296. Vincent JL, Bota DP, Backer D de. Epidemiology and outcome in renal failure. *Int J Artif Organs* 2004; 27(12):1013–8.
297. Vogelzang M, Loeff BG, Regtien JG, van der Horst, I. C. C., van Assen H, Zijlstra F et al. Computer-assisted glucose control in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34(8):1421–7.
298. Vogt A, Grube E, Glunz HG, Hauptmann KE, Sechtem U, Mäurer W et al. Determinants of mortality after cardiac surgery: results of the registry of the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (ALKK) on 10 525 patients. *European heart journal* 2000; 21(1):28–32.
299. Vukovich TC, Schernthaner G. Decreased protein C levels in patients with insulin-dependent type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 35(5):617–9.
300. Wallander M, Malmberg K, Norhammar A, Ryden L, Tenerz A. Oral glucose tolerance test: a reliable tool for early detection of glucose abnormalities in patients with acute myocardial infarction in clinical practice: a report on repeated oral glucose tolerance tests from the GAMI study. *Diabetes Care* 2008; 31(1):36–8.
301. Wang R, Panizales MT, Hudson MS, Rogers SO, Schnipper JL. Preoperative glucose as a screening tool in patients without diabetes. *J Surg Res* 2014; 186(1):371–8.
302. Wautier JL, Guillausseau PJ. Advanced glycation end products, their receptors and diabetic angiopathy. *Diabetes Metab* 2001; 27(5 Pt 1):535–42.

303. Weekers F, Giulietti A, Michalaki M, Coopmans W, van Herck E, Mathieu C et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology* 2003; 144(12):5329–38.
304. Wehner J. MedizInfo®:Diabetes: Kontrolluntersuchung: HbA1c: Labor- und Kontrolluntersuchungen: HbA1c; 2013 [cited 2014 Jul 30]. Available from: URL:<http://www.medizinfo.de/diabetes/kontrolle/hba1c.htm>.
305. Wexler DJ, Nathan DM, Grant RW, Regan S, Van Leuvan, A. L, Cagliero E. Prevalence of elevated hemoglobin A1c among patients admitted to the hospital without a diagnosis of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(11):4238–44.
306. Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppsson J et al. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c: a 6-year progress report. *Clin Chem* 2008; 54(2):240–8.
307. Wheeler R. Haemoglobin: Protein images; 2007 [cited 2014 Oct 18]. Available from: URL:<http://www.google.de/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Flandarzt.files.wordpress.com%2F2008%2F09%2Fhaemoglobin-3d-ribbons.png&imgrefurl=http%3A%2F%2Fhausarzt-in-ditzum.com%2F2007%2F07%2F05%2Fhamoglobin%2F&h=988&w=1100&tbnid=bo29cNSIFMESmM%3A&zoom=1&docid=kQxX0k68cyH6QM&ei=vgdCVN7PFobWPM6UgMgF&tbm=isch&client=firefox-a&iact=rc&uact=3&dur=2526&page=4&start=72&ndsp=23&ved=0CIYCEK0DMEo>.
308. Whitcomb BW, Pradhan EK, Pittas AG, Roghmann M, Perencevich EN. Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Crit Care Med* 2005; 33(12):2772–7.
309. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300(8):933–44.
310. Williams E, Timperley WR, Ward JD, Duckworth T. Electron microscopical studies of vessels in diabetic peripheral neuropathy. *J Clin Pathol* 1980; 33(5):462–70.
311. Wong TY, Liew G, Tapp RJ, Schmidt MI, Wang JJ, Mitchell P et al. Relation between fasting glucose and retinopathy for diagnosis of diabetes: three population-based cross-sectional studies. *Lancet* 2008; 371(9614):736–43.
312. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24(5):353–63.
313. Wünsche V, Nalbach A, Kozieja K, Fleck S. Bestimmung des HbA1c-Werts; 2010 [cited 2014 Jul 29]. Available from: URL:[http://www.pharmazie.uni-mainz.de/AK-Helm/Studium/Praktikum/5semvp/bestimmung\\_glucose/Enzymatisch/HbA1c/HbA1c.html](http://www.pharmazie.uni-mainz.de/AK-Helm/Studium/Praktikum/5semvp/bestimmung_glucose/Enzymatisch/HbA1c/HbA1c.html).
314. Xia P, Aiello LP, Ishii H, Jiang ZY, Park DJ, Robinson GS et al. Characterization of vascular endothelial growth factor's effect on the activation of protein kinase C, its isoforms, and endothelial cell growth. *J Clin Invest* 1996; 98(9):2018–26.
315. Xu C, Zhu H, Zhu Y. Diabetes and cancer: Associations, mechanisms, and implications for medical practice. *World J Diabetes* 2014; 5(3):372–80.



316. Xu L, Chan WM, Hui YF, Lam TH. Association between HbA1c and cardiovascular disease mortality in older Hong Kong Chinese with diabetes. *Diabet Med* 2012; 29(3):393–8.
317. Yang X, Kong A, P S., So WY, Ma, R. C. W., Ho CS, Lam, C. W. K. et al. Effects of chronic hyperglycaemia on incident stroke in Hong Kong Chinese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(3):220–6.
318. Yoshino G, Hirano T, Kazumi T. Dyslipidemia in diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1996; 33(1):1–14.
319. Yu W, Li W, Li N, Li J. Influence of acute hyperglycemia in human sepsis on inflammatory cytokine and counterregulatory hormone concentrations. *World J Gastroenterol* 2003; 9(8):1824–7.
320. Zeegers MP, Tan FE, Dorant E, van Den Brandt, P A. The impact of characteristics of cigarette smoking on urinary tract cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Cancer* 2000; 89(3):630–9.
321. Zeilberger K. Hämoglobin (roter Blutfarbstoff) - NetDoktor.de; 2014 [cited 2014 Aug 3]. Available from:  
URL:<http://www.netdoktor.de/Diagnostik+Behandlungen/Laborwerte/Haemoglobin-roter-Blutfarbstof-1266.html>.
322. Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med* 2008; 121(6):501-508.e3.
323. Ziegler A, Lange S, Bender R. Überlebenszeitanalyse: Die Cox-Regression. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 2007 [cited 2014 Oct 13]; 132 Suppl 1:e42-4. Available from:  
URL:<http://www.rbsd.de/PDF/DMW/DMW-2007-S1-17.pdf>.
324. Zwiener I, Blettner M, Hommel G. Überlebenszeitanalyse: Teil 15 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen (11.03.2011): Deutscher Ärzte-Verlag GmbH; 2011 [cited 2014 Oct 13]. Available from:  
URL:<http://www.aerzteblatt.de/archiv/81171/Ueberlebenszeitanalyse-Teil-15-der-Serie-zur-Bewertung-wissenschaftlicher-Publikationen>.

## **8. Anhang**

### **8.1 Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren die Damen/Herren:

in Marburg:

Barth, Bartsch, Baum, Baumann, Becker, Becker, Bette, Berger, Bien, Bösner, Bohlander, Carl, Cottebrune, Czubayko, Dinges, Dodel, Ellenrieder, Eberhart, Efe, Eivazi, Fendrich, Feuser, Fuchs-Winkelmann, Geks, Goeze, Görg, Gress, Grundmann, Hegele, Henke, Hertl, Hildebrandt, Höffken, Holland, Hoyer, Hundt, Jaques, Jerentrupp, Kamp-Becker, Kann, Kaufmann, Kill, Kim-Berger, Kircher, Kiriazidis, Klose, Knöppel, Köhler, Koczulla, Kolb-Niemann, König, Konrad, Kortus-Götze, Kinscherf, Kühne, Kühnert, Kruse, Kussin, Leonhardt, Lingenfelder, Löffler, Lohoff, Magel, Maier, Maisch, Meissner, Merte, Michl, Mirow, Mittag, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Neff, Neubauer, Nimphius, Nikolaizik, Nimsky, Oertel, Pagenstecher, Pfützner, Plant, Printz, Quaschner, Ramaswamy, Renz, Rexin, Richter, Riemer, Riera-Knorrenschild, Rinke, Risse, Ruchholtz, Schade, Schäfer, Schäfer, Schmidt, Schoner, Schu, Schul, Schulze, Seifart, Seipelt, Sekundo, Sesterhenn, Sevinc, Sommer, Strzelczyk, Teymoortash, Thum, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Werner, Westerman, Wiegand, Wulf, Zemlin, Ziring, Zoremba

in Frankfurt:

Boles, Bonzelius, Brandes, Kaiser, Koch, Korf, Mänetele, Müller-Esterl, Nürnberger, Patzke, Röper, Russ

in Hanau:

Calciu, Käsemann, Lademann, Lang, Rupp, Weber

In Montreal, Kanada:

Carvalho, Hatzakorjian, Lattermann, Schrick

in Sydney, Australien:

Gilmore, Gladman, Haertsch, Lajevardi, Maitz, Merten, Saul, Stewart

in Riggisberg, Schweiz:

Duthiers, Isenegger, Zehnder

## **8.2 Danksagung**

Besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. Leopold Eberhart für die engagierte fachliche und persönliche Betreuung. Aufrichtig bedanken möchte ich mich zudem bei Dr. Stefan Thörner für die kompetente und zielführende Beratung bezüglich der statistischen Auswertung. Darüber hinaus möchte ich mich bei PD Dr. med. Thomas Schricker und Dr. med. Roupen Hatzakorjian (McGill University, Montreal, Kanada) bedanken für die Möglichkeit des Forschungsaufenthalts zur Datenerhebung in Montreal sowie zur Überlassung des Themas meiner Dissertation.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die konstruktive Kritik sowie für die persönliche Unterstützung. Speziell möchte ich mich dabei bei meiner Mutter für ihre Geduld und den zeitlichen Aufwand des Korrekturlesens bedanken sowie bei Prof. Dr. Wolf-Dieter Heller für die wichtigen und hilfreichen Ratschläge bezüglich der Herangehensweise bei den statistischen Auswertungen. Auch meinem Lebensgefährten Marc Dresel möchte ich für seine emotionale Unterstützung und Geduld sowie für seine Hilfe bei sämtlichen Problemen der Formatierung danken. Meinen Großeltern möchte ich ebenfalls für ihre herzliche Anteilnahme bei allen Höhen und Tiefen des Studiums und der Dissertation bedanken.

In besonderem Maße möchte ich zum Schluss meinem Vater danken ohne dessen finanzielle Unterstützung der Auslandsaufenthalt in Montreal nicht möglich gewesen wäre sowie für sein persönliches Engagement während des gesamten Studiums, insbesondere während der Rückschläge im Rahmen der früheren Dissertationsthemen.

### **8.3 Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin Marburg zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Mortalitätsrate diabetischer und nicht-diabetischer Intensivstationspatienten – Analyse relevanter Risikofaktoren mit Hilfe eines Cox-Regressionsmodells“ in der Abteilung Anästhesie und Intensivtherapie des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Leopold Eberhart mit Unterstützung im Bereich der statistischen Auswertung durch Dr. Stefan Thörner (Dipl. Sozialwiss.) ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.